

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年9月13日 (13.09.2001)

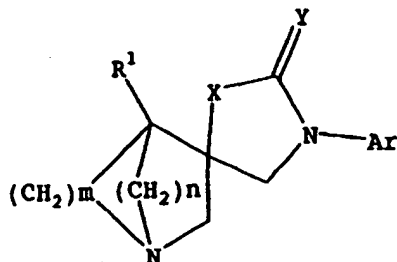
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/66546 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 471/18, 498/20, 513/20, A61K 31/439, 31/444, 31/4709, 31/4725, A61P 43/00, 25/28, 25/18
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01793
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001年3月7日 (07.03.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-65545 2000年3月9日 (09.03.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウェルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤尾雅和 (FUJIO, Masakazu) [JP/JP]; 橋本謙二 (HASHIMOTO, Kenji) [JP/JP]; 片山二郎 (KATAYAMA, Jiro) [JP/JP]; 沼田 敦 (NUMATA, Atsushi) [JP/JP]; 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド株式会社 創業研究所内 Saitama (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPIRO COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: スピロ環式化合物、その製造方法およびその医薬用途



(I)

(57) Abstract: Spiro compounds of the general formula (I), optical isomers of the same, or pharmaceutically acceptable salts thereof exhibit high affinity for  $\alpha_7$  nicotinic receptor and therefore can provide remedies for dementia (e.g., Alzheimer disease), schizophrenia, cognition disorder and so on. In said formula each symbol is as defined in the description.

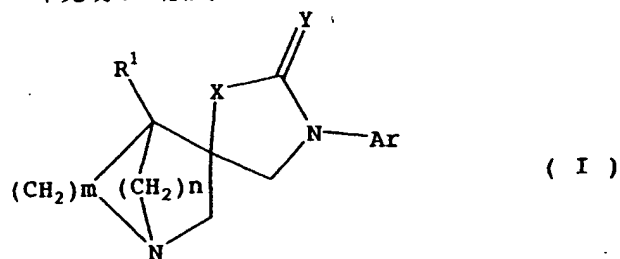
[続葉有]

WO 01/66546 A1



(57) 要約:

本発明の一般式



(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に高い親和性を有し、これにより、痴呆（例えば、アルツハイマー病）、精神分裂病、認知機能障害などの治療薬等を提供することができる。

## 明細書

スピロ環式化合物、その製造方法およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、中枢神経系の疾患に有用な医薬を提供するための新規化合物に関する。

## 背景技術

ニコチン受容体は、数多くのサブタイプが存在することが知られており、現在までに、少なくとも11個のサブタイプ ( $\alpha 2-9$  および  $\beta 2-4$ ) が同定されている (Trends in Pharmacological Sciences, 12:34-40, 1991; Progress in Neurobiology, 53:199-237, 1997)。ニコチン受容体は、これらのサブタイプの5量体として存在し、イオンチャンネルを形成し、カルシウムイオン等を細胞内に取り入れることが知られている。脳内には、主に2種類のサブタイプ ( $\alpha 4 \beta 2$  と  $\alpha 7$ ) が存在することが知られているが、 $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体は、 $\alpha 4$  サブユニットおよび  $\beta 2$  サブユニットのヘテロオリゴマーとして、 $\alpha 7$  ニコチン受容体は、 $\alpha 7$  サブユニットのホモオリゴマーとして形成されている。また、これらのサブタイプ ( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体) は、脳内の幅広い部位 (大脳皮質、海馬など) に分布している。

中枢神経系におけるニコチン受容体 ( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体) は、神経の発生・分化、学習および記憶の形成、報酬といった種々の生理的機能に関与していることが知られている (Brain Research Reviews, 26:198-216, 1998; Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。前シナプスに存在するニコチン受容体は、いろいろな神経伝達物質 (アセチルコリン、ドーパミン、グルタミン酸など) の放出において重要な役割を果たしていることが知られている (Trends in Pharmacological Sciences, 20:92-98, 1997; Annual Reviews of Neuroscience 22:443-485, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。また、後シナプスに存在するニコチン受容体は、コリン系神経伝達において重要な役割を果たしていることが知られている (Trends in Pharmacological Sciences, 22:555-561, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。

一方、アセチルコリン系は中枢神経系の主要な神経伝達物質の一つであり、大脳皮質や海馬の神経活動の調節に重要な役割を果たしていることが知られており、各種の中枢性疾患の病態に関与している可能性が指摘されている。例えば、アルツハイマー病患者の剖検脳の大脳皮質や海馬では、アセチルコリン系の中でもニコチン受容体 ( $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体および  $\alpha 7$  ニコチン受容体) の数の減少が報告されている (Journal of Neurochemistry, 46:288-293, 1986; Alzheimer's Disease Reviews, 3:20-27, 1998; Alzheimer's Disease Reviews, 3:28-34, 1998)。さらに、アルツハイマー病患者のリンパ球における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量が、正常者のリンパ球における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量と比較して有意に増加していることが報告されている

(Alzheimer's Research, 3:29-36, 1997)。また、アルツハイマー病患者の海馬における  $\alpha 7$  ニコチン受容体の mRNA の量が、正常者の海馬の  $\alpha 7$  ニコチン受容体における mRNA の量と比較して有意に増加していることが報告されている (Molecular Brain Research, 66:94-103, 1999)。この報告において、他のサブタイプ ( $\alpha 3$  および  $\alpha 4$ ) の mRNA の量は、正常者の脳とアルツハイマー病の患者の脳との間に差は認められなかったことより、 $\alpha 7$  ニコチン受容体がアルツハイマー病の病態において重要な役割を果たしている事が示唆される。

ラット大脳皮質の初代培養系を用いた試験において、アミロイド  $\beta$  ペプチドによる神経毒性をニコチンが  $\alpha 7$  ニコチン受容体を介して改善することが報告されている (Annals of Neurology, 42:159-163, 1997)。アミロイド  $\beta$  ペプチドによる神経毒性の機序の一つとして、ラジカル反応による酸化ストレス説があり、ニコチン受容体の刺激が、細胞内の酸化ストレスを調節している可能性が示唆されている。したがって、 $\alpha 7$  ニコチン受容体がアルツハイマー病の病因、あるいは治療薬としての作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

他方、精神分裂病患者と  $\alpha 7$  ニコチン受容体との関連が注目されている (Harvard Reviews of Psychiatry, 2:179-192, 1994; Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999)。また精神分裂病患者の剖検脳 (海馬や前頭皮質など) の  $\alpha 7$  ニコチン受容体数が減少していることが報告されている

(Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; Neuro Report, 10:1779-1782, 1999)。また、精神分裂病患者で観察されるsensory gatingの異常が、ニコチンの投与によって改善すること、さらにこの現象に $\alpha 7$ ニコチン受容体が関与している事が報告されている。したがって、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が精神分裂病の病因に関わっている可能性が高いと考えられる。

ところで、精神分裂病の病態のメカニズムは、現在のところ明らかではないが、興奮性アミノ酸の一つであるグルタミン酸の神経伝達系が低下している仮説が幅広く提唱されている (Harvard Reviews of Psychiatry, 3:241-253, 1996; American Journal of Psychiatry, 148:1301-1308, 1991; Archives of General Psychiatry, 52:998-1007, 1995)。 $\alpha 7$ ニコチン受容体の作動薬は、前シナプスからのグルタミン酸を放出することにより、低下しているグルタミン酸の神経伝達系を活性化し、精神分裂病患者で見られる症状（陽性症状、陰性症状、認知機能障害など）を改善すると思われる。このように、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が精神分裂病の治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

さらに、喫煙の依存に関与していると考えられている報酬系にも、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が存在していることより、 $\alpha 7$ ニコチン受容体の作動薬は喫煙の抑制にも関与する可能性がある (Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; Neuro Report, 10:697-702, 1999; Neuroscience, 85:1005-1009, 1998)。

上記した、痴呆症（例えば、アルツハイマー病など）、認知機能障害および精神分裂病以外に、注意欠陥障害、不安、うつ病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの疾患にも $\alpha 7$ ニコチン受容体が関連していることが考えられる。

これらのことより、 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬は、痴呆症（例えば、アルツハイマー病など）、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬として有用である。また、本薬剤は神経保護作用を有しているので、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬としても有用である。さらに、喫煙の抑制

を促すのに使用できる。

一方、最近、喫煙の主成分であるニコチンの報酬系への作用には $\alpha 7$ ニコチン受容体よりも主に $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体が関与していると推測できる報告があった (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 294: 1112-1119, 2000)。さらに、 $\beta 2$ サブユニットをノックアウトしたマウスにおいて、ニコチンに対する習慣性 (依存性) が消失したことにより、 $\beta 2$ サブユニットがニコチンの習慣性 (依存性) において重要な役割を果たしていることが報告されている (Nature 374: 65-67, 1995; Nature 391: 173-177, 1998)。以上の知見より、ニコチンの習慣性 (依存性) には主に $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体が関与していることが予想できるので、医薬として習慣性 (依存性) がないと考えられる選択的な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または部分作動薬が望ましい。

WO 96/06098号には $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬としてスピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、3'-メチルスピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] が開示されているが、 $\alpha 7$ ニコチン受容体への親和性はそれほど高いものではない。

特開平1-305092号にはセロトニン-3 ( $5-HT_3$ ) 受容体拮抗薬としてスピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-4'-H-オキサゾール] 誘導体が開示されている。WO 92/01690号にはムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬としてスピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-イソキサゾリジン-3'-オン] 誘導体が開示されている。また、WO 95/03303号にはムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬としてスピロ-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン誘導体が開示されている。しかしこれらはいずれも $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬を目的としたものではない。

本発明の目的は、強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有し、痴呆症 (例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁

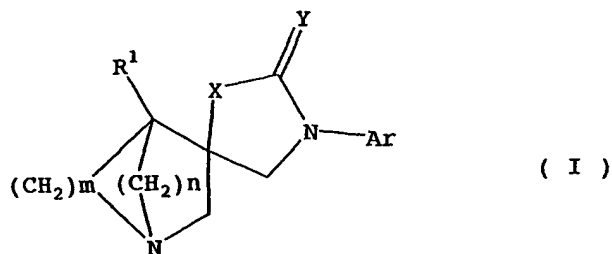
煙薬として有用な、新規化合物を提供することにある。

### 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を行った結果、下記一般式 (I) により表される新規スピロ環式化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、選択的かつ強力な  $\alpha 7$  ニコチン受容体作動作用または  $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動作用を有することを見出した。従って、本発明化合物は痴呆症 (例えば、アルツハイマー病など)、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁煙薬として有用となりうる。

本発明は、以下の通りである。

#### 1. 一般式 (I)



(式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または  $-\text{CH}_2-$  を示す。

Yは、酸素原子または硫黄原子を示す。

$\text{R}^1$ は、水素原子または炭素数1~4のアルキルを示す。

mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

#### 2. $\text{R}^1$ が、水素原子であり、

mが、2であり、かつ

Arが、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または1個以上の置換基を有するフェニル基である、

上記1のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

3. XおよびYが、共に酸素原子であり、

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-ナフチル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] フラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有するフェニル基；

ハロゲン、炭素数1～4のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数1～4のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-チエニル基；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-2-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい1, 3-ベンゾジオキソラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イル；または

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イ



ル

である上記1のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4. XおよびYが、共に酸素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、チエニル、ナフチル、ベンゾ [b] チオフェニル;あるいは置換基としてハロゲン、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる1~3個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ [b] チオフェニルである、上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

5. (2) (R) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(4) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(13) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(18) (R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(21) (R) - 3' - (5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(22) (R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(38) (R) - 3' - (5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(39) (R) - 3' - (5-プロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(45) (R) - 3' - (5-アセチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(46) (R) - 3' - (5-シアノ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

- ロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(61) (R) - 3' - (4-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(69) (R) - 3' - (3, 4-ジメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(77) (R) - 3' - (1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(79) (R) - 3' - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(132) (R) - 3' - (5-(トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(133) (R) - 3' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(135) (R) - 3' - (ベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(137) (R) - 3' - (2-メチルベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(139) (R) - 3' - (2-クロロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(140) (R) - 3' - (2-プロモベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、  
(141) (R) - 3' - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) ス

スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(142) (R)-3'-(2-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(143) (R)-3'-(2-クロロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(144) (R)-3'-(2-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196) (R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(208) (R)-3'-(2-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(209) (R)-3'-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(210) (R)-3'-(3-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]

からなる群より選ばれる、上記1のスピロ環式化合物、またはその医薬上許容しうる塩。

6. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬。

7. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物。

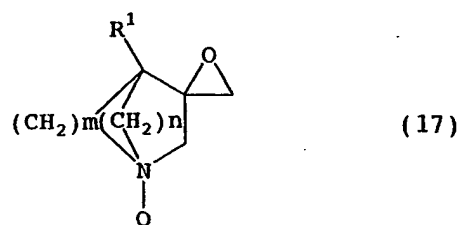
8. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する、 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬。

9. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する認知機能障害改善薬。

10. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する抗痴呆薬。

11. 上記1または2のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する精神分裂病予防薬または治療薬。

12. 一般式(17)



(式中、Qは、存在しないか、またはボラン ( $\text{BH}_3$ ) を示す。

mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

$\text{R}^1$ は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。)

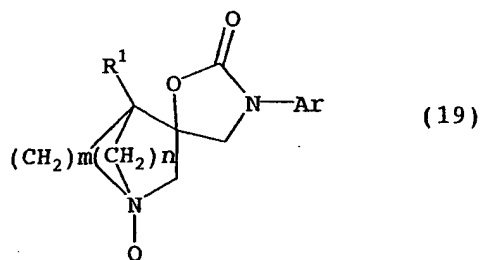
により表される化合物を、一般式(18)

$\text{Ar}-\text{NHCOOT}$  (18)

(式中、Tは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

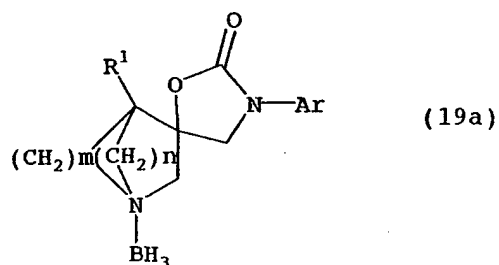
により表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(19)



(式中、n、m、Q、R¹およびArは前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

### 13. 一般式 (19a)



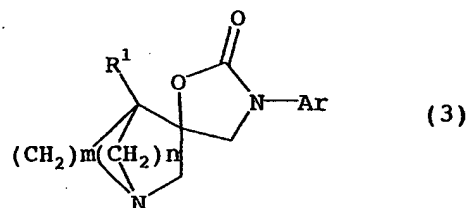
(式中、mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

R¹は、水素原子または炭素数1~4のアルキルを示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表される化合物を脱ボラン反応に付すことを特徴とする、一般式 (3)



(式中、n、m、R¹およびArは前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

上記一般式 (I) における各基の具体例は次の通りである。

Arにおける芳香族複素環残基とは、単環式だけでなく、2環式以上の芳香族複素環残基も包含され、好ましくは単環式芳香族複素環残基、2環式芳香族複素環残基

環残基が挙げられる。

単環式芳香族複素環残基としては、その環内に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる、同一または異なった1～2個の異項原子を有する、5員環または6員環のものを示し、ピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリルなどが挙げられる。

二環式芳香族複素環残基としては、

- a) 芳香族複素環とベンゼン環との一部を共有して縮合した構造、
- b) 同一または異なった芳香族複素環同士が互いの環の一部を共有して縮合した構造、あるいは

c) ベンゼン環と飽和複素環との一部を共有して縮合した構造

を有する基を示し、ここでの芳香族複素環とは、その環内に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる、同一または異なった1～3個の異項原子を有する、5員環または6員環の芳香族複素環残基を示し、飽和複素環とは、該芳香族複素環に水素が付加して飽和した複素環を示す。具体的には、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンズイソオキサゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、インドール、ベンゾ [b] フラン、ベンゾ [b] チオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、シクロペンタ [b] チオフェン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、1, 3-ベンゾジオキサラン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、インドリン、ベンゾオキサゾリン、1, 2, 5-ベンゾオキサジアゾール、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン (フタラン)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾリンなどが挙げられる。また、Arは、その環上の任意の炭素原子からスピロ環を構成する含窒素5員環上の窒素原子に結合することができる。

芳香族複素環残基の置換基としては、

- (1) ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、
- (2) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど)、
- (3) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成さ

れるアルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなど）、

(4) アルキル部が直鎖状または分岐鎖状である、炭素数1～4のハロアルキル（ここでいうハロゲンとは上記(1)のハロゲンと同義であり、好ましくフッ素であり、1または2以上置換する；例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなど）

(5) ヒドロキシ、

(6) アミノ、

(7)  $-NR^aR^b$  ( $R^a$ 、 $R^b$ は独立して、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4を示すか、あるいは $R^a$ と $R^b$ が隣接する窒素原子と一緒に環を形成していてもよい) で表される基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなどのジアルキルアミノ；ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルなど）、

(8) ニトロ、

(9) シアノ、

(10) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルキルおよびカルボニルから構成されるアシル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリルなど）、

(11) カルボキシ、

(12) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルコキシとカルボニルから構成されるエステル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなど）

(13) カルバモイル、

(14) モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノと、カルボニルとから構成される、N-アルキルカルバモイルまたはN, N-ジアルキルカルバモイル、

(15) アシル（上記(10)と同義）とアミノから構成されるアシルアミノまたはジアシルアミノ、

(16)メルカプト、

(17)直鎖状または分岐鎖状の炭素数1~4のアルキルと硫黄原子とから構成されるアルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなど)、

(18)エステル(上記(12)と同義)とアミノから構成されるアルコキシカルボニルアミノ、

(19)スルファモイル、

(20)モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノと、スルホンとから構成され、N-アルキルスルファモイルまたはN,N-ジアルキルスルファモイル、

(21)ヒドロキシアルキル(アルキル部は、直鎖状または分岐鎖状であり、好ましい炭素数が1~4であり、ヒドロキシ基はアルキル鎖のどの部位に置換されていてもよい;例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなどが挙げられ、特に、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルが好ましい)、

(22)アルコキシアルキル(アルコキシ部は、直鎖状または分岐鎖状であり、炭素数が好ましくは1~4であり、アルキル部は、直鎖状または分岐鎖状であり、炭素数が好ましくは1~4である;例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチルなどが挙げられ、特にメトキシメチル、エトキシメチルが好ましい)、

(23)オキソ

などが挙げられ、単環式芳香族複素環残基における置換基としては、上記(1)~(4)、(8)~(10)、(12)、(21)および(22)が好ましく、二環式芳香族複素環残基における置換基としては、(1)、(2)および(23)が好ましい。

これら(1)~(23)の置換基は、Arの任意の1個以上、好ましくは1~3個の炭素原子上に置換されていてもよい。また、Ar上の互いに隣接した炭素原子上に上記に示した同一または異なった置換基が存在する場合、隣接した置換基同士で新たに環を形成していてもよい。

Arにおける二環式炭化水素残基とは、例えばナフタレンおよびこの1, 2,



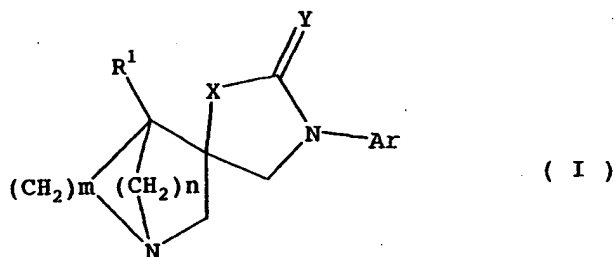
3, 4-テトラヒドロ体 (テトラリン)、インダンなどが挙げられ、下記置換基で置換されていてもよい。例えば、炭素数 1~4 の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられ、特にメトキシが好ましい)、炭素数 1~4 の直鎖状または分岐鎖状のアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどが挙げられ、特にメチルが好ましい)、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノなどが挙げられ、アルコキシ (特に、メトキシ)、アルキル (特にメチル) が好ましい。

Ar における 1 個以上の置換基を有するフェニル基としては、下記置換基で 1 個以上置換されているフェニル基が挙げられる。

- (1) 炭素数 1~4 のアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられ、特に炭素数 1~3 のアルキルが好ましい)、
- (2) ニトロ、
- (3) ハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、
- (4) 炭素数 1~4 のアルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、
- (5) シアノ、
- (6) アシル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどが挙げられ、特にアセチルが好ましい)、
- (7) 炭素数 1~4 のハロアルキル (ハロゲン部は上記 (3) と同義であり、アルキル部は直鎖状または分岐鎖状である; 例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなど)、
- (8) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルチオ (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなど)、
- (9) 直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1~4 のアルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど) など。

R<sup>1</sup> における炭素数 1~4 のアルキルとしては、直鎖状または分岐鎖状であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられ、メチルが好ましい。

本発明化合物は、一般式 (I)



(式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Yは、酸素原子または硫黄原子を示す。

$\text{R}^1$ は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基、または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩であり、mおよびnが共に2である環系が好ましい。

上記一般式 (I) の置換基のうち、

$\text{R}^1$ が、水素原子であり、

mが、2であり、かつ

Arが、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または1個以上の置換基を有するフェニル基である、

上記式 (I) のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が好ましく、

XおよびYが、共に酸素原子であり、

$\text{R}^1$ が、水素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルか

ら選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-ナフチル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] フラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有するフェニル基；

ハロゲン、炭素数1～4のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数1～4のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-チエニル基；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-2-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい1, 3-ベンゾジオキソラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル；または

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル

である、上記一般式 (I) のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩や、

XおよびYが、共に酸素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、チエニル、ナフチル、ベンゾ [b] チオフェニル；あるいは置換基としてハロゲン、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる1～3個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ [b] チオフェニルである、上記式 (I) のスピロ環式化

合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がより好ましい。

本発明化合物のうち、特に好ましい化合物の具体例を以下に挙げる。尚、括弧内の番号は実施例番号を示す。特に好ましくは、

(2) (R) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(4) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(13) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(18) (R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(21) (R) - 3' - (5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(22) (R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(38) (R) - 3' - (5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(39) (R) - 3' - (5-ブromo-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(45) (R) - 3' - (5-アセチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(46) (R) - 3' - (5-シアノ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(61) (R) - 3' - (4-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、および

(69) (R) - 3' - (3, 4-ジメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]

が挙げられ、さらに

(77) (R) - 3' - (1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル) スピロ [1

ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(79) (R)-3'-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(132) (R)-3'-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(133) (R)-3'-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(135) (R)-3'-(ベンゾ [b] フラン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(137) (R)-3'-(2-メチルベンゾ [b] フラン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(139) (R)-3'-(2-クロロベンゾ [b] フラン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(140) (R)-3'-(2-プロモベンゾ [b] フラン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(141) (R)-3'-(2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(142) (R)-3'-(2-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(143) (R)-3'-(2-クロロベンゾ [b] チオフェン-5-イル)ス

スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(144) (R)-3'-(2-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196) (R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(208) (R)-3'-(2-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(209) (R)-3'-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(210) (R)-3'-(3-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]

から選ばれるスピロ環式化合物、またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。

一般式 (I) の化合物の医薬上許容しうる塩としては、該化合物と、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など) または有機酸 (酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など) との酸付加塩が挙げられる。

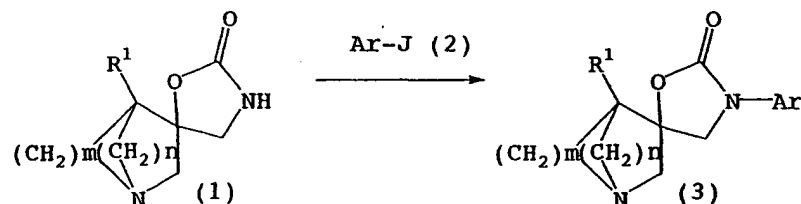
また、化合物の結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。

一般式 (I) の化合物およびその医薬上許容しうる塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物 (1/2水和物、1/3水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は

本発明に包含される。

一般式 (I) に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

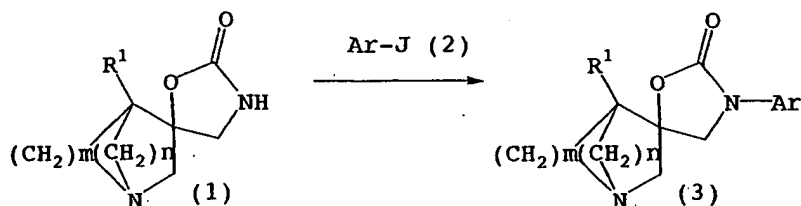
合成法 1 : X=O、Y=Oである化合物の合成法



(式中、n、m、R<sup>1</sup>およびArは前記と同義であり、Jは、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な脱離基を示す。)

一般式 (1) の化合物 (以下、化合物 (1) ともいう ; nおよびmが共に2であり、かつR<sup>1</sup>が水素原子である化合物 (1) は、WO 96/06098号に開示されている) と一般式 (2) の化合物 (以下、化合物 (2) ともいう) を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなど) および適当な一価の銅試薬 (例えば、臭化第一銅、ヨウ化第一銅など) の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など) 中、または無溶媒で、室温~溶媒の還流温度もしくは化合物 (2) の沸点付近の温度で、0.1~48時間反応させることによって、一般式 (3) の化合物 (以下、化合物 (3) ともいう) を得ることができる。

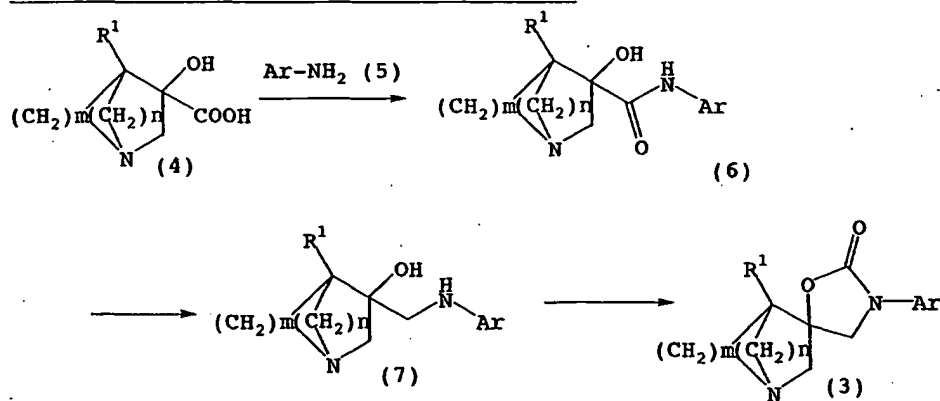
合成法 2 : X=O、Y=Oである化合物の合成法



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $Ar$ および $J$ は前記と同義である。)

化合物(1)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

### 合成法3: $X=O$ 、 $Y=O$ である化合物の合成法



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ および $Ar$ は前記と同義である。)

一般式(4)の化合物(以下、化合物(4)ともいう;  $n$ および $m$ が共に2で



あり、かつR<sup>1</sup>が水素原子である化合物(4)は、ヘルベチカ(Helvetica Chimica Acta)、1689頁、1954年に開示されている)と一般式(5)の化合物(以下、化合物(5)ともいう)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-78℃~溶媒の還流温度で、適当な縮合剤(例えば、シアノリン酸ジエチル、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)など)を加え、0.1~48時間反応させることによって、一般式(6)の化合物(以下、化合物(6)ともいう)を得ることができる。

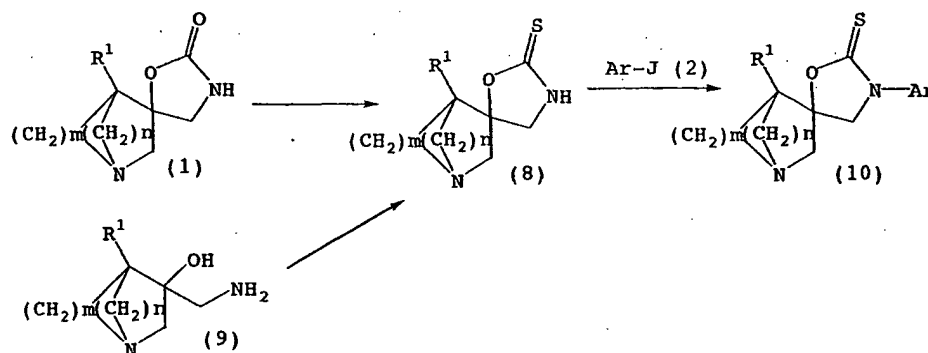
化合物(6)は、この方法以外にも、次の2つの方法によっても得ることができる。方法1:化合物(4)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、またはこれらの任意の混合溶媒など)に仕込み、これに、反応の進行を阻害しない適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-20℃~10℃で、適当な酸塩化物(塩化ビバロイル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチルなど)を加え、生成した混合酸無水物に化合物(5)を加えて0℃~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(6)を得ることができる。方法2:化合物(4)に適当なハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リン、臭

化チオニルなど)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールなどを用い、反応性中間体を得、この反応性中間体と化合物(5)とを反応させることによって化合物(6)を得ることができる。

次に、化合物(6)を、反応の進行を妨げない溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、適当な還元剤(例えば、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなど)を用いて、 $-78^{\circ}\text{C}$ ~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応することによって、一般式(7)の化合物(以下、化合物(7)ともいう)を得ることができる。

化合物(7)を反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なカルボニル化剤(1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール、ホスゲン、トリホスゲンなど)を加え、氷冷下~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

#### 合成法4：X=O、Y=Sの化合物の合成法

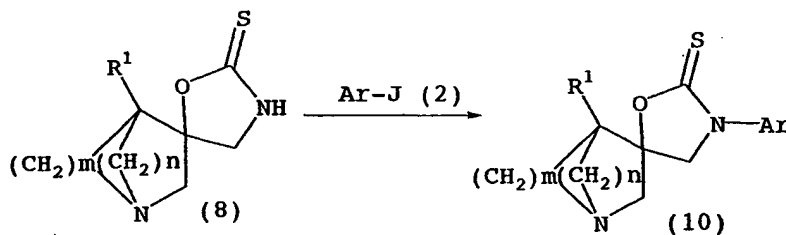


(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $Ar$ および $J$ は前記と同義である。)

化合物(1)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、二塩化エチレン、またはそれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上、一般的に使用される適当なチオン化剤(Lawesson試薬など)を加え、室温～溶媒の還流温度で、0.1～48時間反応させることによって、一般式(8)の化合物(以下、化合物(8)ともいう)を得ることができる。また、化合物(8)は、一般式(9)の化合物(以下、化合物(9)ともいう； $n$ および $m$ が共に2であり、かつ $R^1$ が水素原子である化合物(9)は、米国特許第5137895号に開示されている)を、反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なチオカルボニル化剤(例えば、二硫化炭素、チオホスゲンなど)を加え、氷冷下～溶媒の還流温度で、0.1～48時間反応させることによって得ることができる。

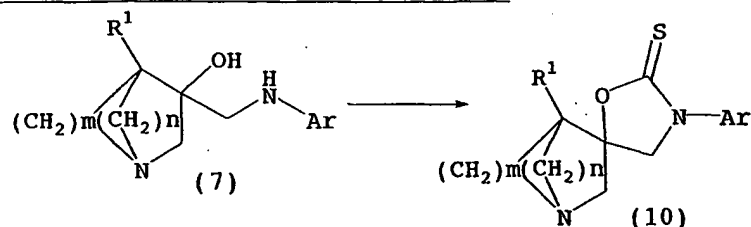
化合物(8)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなど)および適当な一価の銅試薬(例えば、臭化第一銅、ヨウ化第一銅などの)存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、または無溶媒で、室温～溶媒の還流温度もしくは化合物(2)の沸点付近の温度で、0.1～48時間反応させることによって、一般式(10)の化合物(以下、化合物(10)ともいう)を得ることができる。

合成法5：X=O、Y=Sの化合物の合成法



(式中、n、m、R<sup>1</sup>、ArおよびJは前記と同義である。)

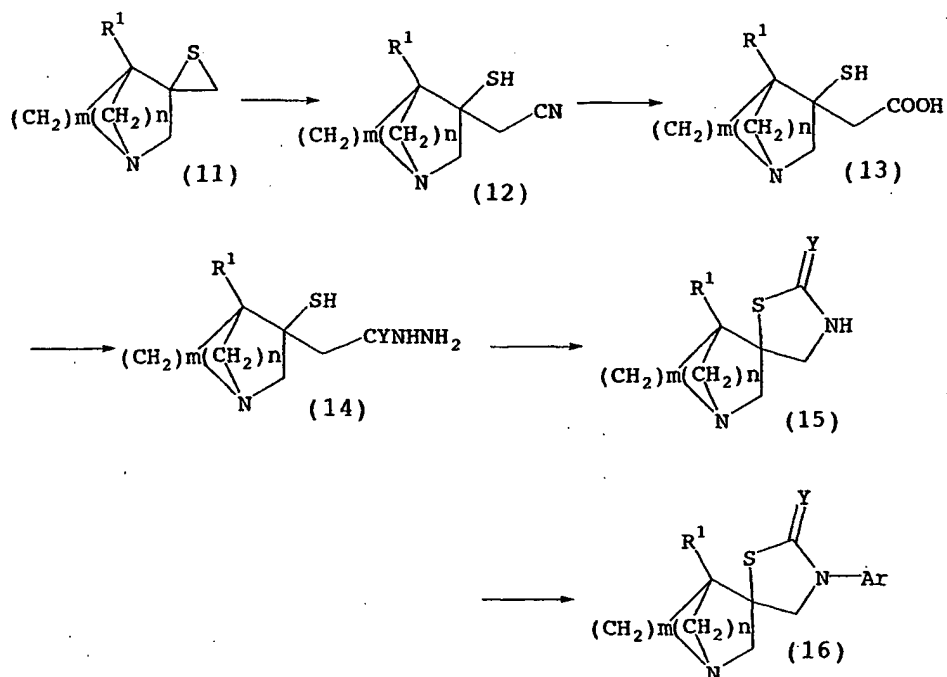
化合物(8)と化合物(2)を、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温～溶媒の還流温度で、0.1～48時間反応させることによって、化合物(10)を得ることができる。

合成法 6 : X=O、Y=S の化合物の合成法

(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ および $Ar$ は前記と同義である。)

化合物(7)を、反応の進行を妨げない適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、 $N$ -メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在または非存在下、適当なチオカルボニル化剤(二硫化炭素、チオホスゲンなど)を加え、氷冷下~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることにより、化合物(10)を得ることができる。

合成法 7 : X=S、Y=O もしくは S の化合物の合成方法



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $Ar$ および $Y$ は前記と同義である。)

一般式(11)の化合物(以下、化合物(11)ともいう; $n$ および $m$ が共に2であり、 $R^1$ が水素原子である化合物(11)は、特開平2-62883号に開示されている)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの任意の混合溶媒)中、有機合成化学上、一般的に用いられるシアン化剤(例えば、シアン化ソーダ、シアン化カリウムなど)を用いて、 $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって、一般式(12)の化合物(以下、化合物(12)ともいう)を得ることができる。また、化合物(12)は、トリメチルシリルシアニドおよび塩化アルミニウムの存在下、ジクロロメタン中、 $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させることによって得ることができる。

次に、化合物(12)を、有機合成化学上、一般的に使用されるニトリルの加水分解条件下(例えば、塩酸、硫酸、酢酸またはこれらの混合溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒の還流温度で、0.1~48時間反応させるなど)で反応を行うことによって、

一般式(13)の化合物(以下、化合物(13)ともいう)を得ることができる。

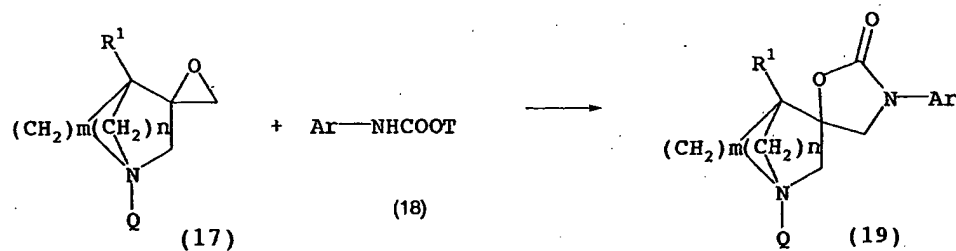
化合物(13)を、有機合成化学上、一般的に使用されるヒドラジド化反応(例えば、アルコール-硫酸、アルコール-塩酸、アルコール-塩化チオニルなどを用いた有機合成化学上、公知の方法で、一旦エステルへと導き、該エステルを、アルコール中、ヒドラジンと反応させるか、または適当な縮合剤もしくは反応性中間体を経てヒドラジンと縮合させるなど)に付すことによって、一般式(14)の化合物(以下、化合物(14)ともいう)を得ることができる。

YがOである化合物(14)が得られた場合、これに上記のチオン化試薬を用いて反応させることによって、YがSである化合物(14)を得ることができる。

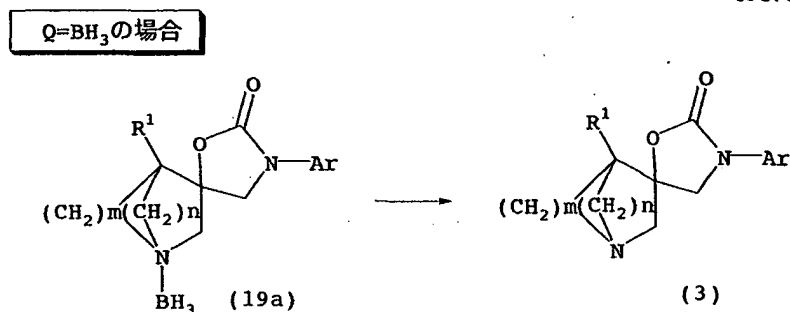
化合物(14)を、有機合成化学上、一般的に使用されるクルチウス転移反応条件下(例えば、酸性水溶液中で亜硝酸ソーダと反応させるなど)で反応させることによって、一般式(15)の化合物(以下、化合物(15)ともいう)を得ることができる。

化合物(15)を、上記合成法1もしくは合成法2に記載の方法を用いて反応させることによって、一般式(16)の化合物(以下、化合物(16)ともいう)を得ることができる。

#### 合成法8：X=O、Y=Oの化合物の合成法



(式(19)は、下式(19a)および(3)からなる)



(式中、n、m、R<sup>1</sup>およびArは前記と同義であり、Tは直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルキル基を示し、Qは存在しないか、またはボラン(BH<sub>3</sub>)を示す。)

Tにおける直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどが挙げられ、特にメチル、エチルが好ましい。

一般式(19)の化合物(以下、化合物(19)ともいう；一般式(19)中、Qが存在しない場合が、上記化合物(3)に対応する)は、一般式(17)の化合物(以下、化合物(17)ともいう)を一般式(18)の化合物(以下、化合物(18)ともいう)と反応させることによって製造することができる。

化合物(17)(nおよびmが共に2であり、かつR<sup>1</sup>が水素原子である化合物(17)は、特開平08-134067号に開示されている)と化合物(18)を、有機合成化学上、一般的に用いられるアミン(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジンなど)または有機合成化学上、一般的に用いられる4級アンモニウム塩(例えば、塩化テト



ラメチルアンモニウム、フッ化テトラメチルアンモニウム、臭化テトラメチルアンモニウム、ヨウ化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、フッ化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、ヨウ化ベンジルトリメチルアンモニウムなど)の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、水またはこれらの任意の混合溶媒など)中、または無溶媒で、室温～溶媒の還流温度(無溶媒の場合には、室温～200℃)で、0.1～24時間反応させることによって、化合物(以下、化合物(3)ともいう)を得ることができる。

さらに、上記反応において、Qがボランである化合物(17)を用いることにより、Qがボランである化合物(19)(上記式(19a)で表される化合物；以下、化合物(19a)という)が得られるが、これを脱ボラン反応に付すことにより、化合物(3)を得ることができる。

化合物(19a)を、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、水、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上、一般的に用いられる適当な酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸など)の存在下、室温～溶媒の還流温度で、0.1～24時間反応させることによって、化合物(3)を得ることができる。

このようにして得られる本発明のスピロ環式化合物は、再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用い

ることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物をそのままあるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など）の形態で、経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は、通常の方法に従って製剤化することができる。

本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。使用することのできるベヒクルまたは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このため、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然、合成または半合成の脂肪性油または脂肪酸、天然、合成または半合成の、モノ、ジまたはトリグリセリド類も包含される。

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤（例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなど）を混合して製造することができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、コーンスターチ、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、ま

た、通常の如く、さらなる添加物（例えば、不活性希釈剤、マグネシウムステアレート、タルクなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤など）含むことができる。錠剤およびビル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤としては、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

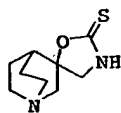
一般式（I）の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用もしくは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬または予防薬、さらには禁煙薬として有効である。

投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらまたはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与されることが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 原料合成例1（化合物（8））

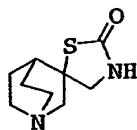


米国特許第5137895号に記載の方法を用いて、3-シアノ-3-ヒドロキシ-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタンを水素化リチウムアルミニウムと反応させることにより、3-アミノメチル-3-ヒドロキシ-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタンと3-ヒドロキシ-1-アザビスクロ[2.2.2]オクタンとの3:2の混合物10gを得た。該混合物10gをエタノール150mLに溶解させ、炭酸カリウム7.3gおよび二硫化炭素4.8mLを加えて2時間加熱還流した。反応終了後、反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムおよびメタノール混液で2回抽出し、炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=4:1流出分を濃縮して得られた結晶をメタノールを用いて再結晶を行い、スピロ[[1]アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン[2]チオン]4.2gを得た。

融点255-257°C/分解。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.37-1.58 (3H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.50-2.78 (4H, m), 2.94 (2H, brs), 3.50 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.76 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 9.81 (1H, brs)。

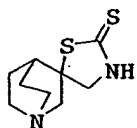
原料合成例2 (化合物(15))



特開平2-62883号に記載のスピロ[[1]アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3,2'-チイラン]およびトリメチルシリルシアニドを塩化メチレンに溶解させ、塩化アルミニウムを加えて加熱還流する。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、炭酸カリウムで乾燥す

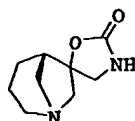
る。これを濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-シアノメチルー1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-チオールを得る。この化合物をメタノールに溶解し、氷冷下で塩酸ガスを吹き込む。反応終了後、これを濃縮し、3-メトキシカルボニルメチルー1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-チオールを得る。この化合物をメタノールに溶解し、抱水ヒドラジンを加えて加熱還流する。反応終了後、これを濃縮し、(3-チオヒドロキシー1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセトヒドラジドを得る。この化合物を塩酸水に溶解させ、亜硝酸ソーダを加えて加熱する。反応終了後、室温まで冷却して炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性に調整し、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。炭酸カリウムで乾燥し、濃縮し、スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

原料合成例3 (化合物(15))



(3-チオヒドロキシー1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセトヒドラジドをトルエンに溶解させ、Lawesson試薬を加えて加熱還流する。反応終了後、これを濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(3-チオヒドロキシー1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)チオアセトヒドラジドを得る。この化合物を塩酸水に溶解させ、亜硝酸ソーダを加えて加熱する。反応終了後、室温まで冷却して炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性に調整し、クロロホルム-メタノール混合液で抽出する。炭酸カリウムで乾燥して濃縮し、スピロ[[1]アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン[2]チオン]を得る。

原料合成例4 (化合物(1))



ジイソプロピルアミン 8.26 ml をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.59 M、48 ml) を滴下した。30 分間  $0^{\circ}\text{C}$  で攪拌し、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。反応液に酢酸第 3 級ブチル 7.2 ml を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。反応液に (5S)-1-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-6-オン 7.4 g のテトラヒドロフラン溶液 30 ml を滴下し、そのまま室温まで上昇させた。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビシクロ [3.2.1] オクト-6-イル) 酢酸第 3 級ブチルエステルを固体として定量的に得た。

この化合物をメタノール 100 ml に溶解し、氷冷下で濃硫酸 10 ml を滴下した。室温で一晩攪拌し、濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水に注ぎ込んだ。クロロホルムで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、(5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビシクロ [3.2.1] オクト-6-イル) 酢酸メチルエステルを固体として定量的に得た。

この化合物をメタノール 200 ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 50 ml を加えて 3 時間加熱還流した。反応終了後、濃縮して得られた残渣にトルエン 50 ml を加えてディーンスタークを装備し、過剰のヒドラジンを除いた。濃縮して (5S)-2-(6-ヒドロキシ-1-アザビシクロ [3.2.1] オクト-6-イル) 酢酸ヒドラジドを固体として定量的に得た。

この化合物を水 50 ml に溶解し、濃塩酸 11.5 ml を加えた。氷冷下で亜硝酸ナトリウム 4.34 g の水溶液 20 ml を滴下した後、 $70^{\circ}\text{C}$  で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、炭酸カリウムを加えて液性を塩基性とした。クロロホルムで抽出して有機層を炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、DM-1020、富士シリシア化学) に付した。クロロホルム：メタノール 30：1 流出分を

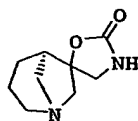
濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として6.2g得た。このうち0.3gをエタノール2mlに溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として0.2g得た。

(5S)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ：

融点>270°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.72 (3H, m), 1.92-2.08 (1H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 3.24-3.38 (4H, m), 3.55-3.72 (4H, m), 7.84 (1H, s), 11.37 (1H, s).

原料合成例5 (化合物(1))



(5R)-1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オン10.9gを原料として原料合成例4と同様に反応を行い、(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として6.7g得た。このうち0.3gをエタノール2mlに溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として0.2g得た。

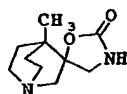
(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ：

融点>270°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.7

2 (3H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.48–2.51 (1H, m), 3.24–3.38 (4H, m), 3.55–3.72 (4H, m), 7.84 (1H, s), 11.37 (1H, s).

原料合成例6 (化合物(1))



4-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン19gを原料として原料合成例4と同様に反応を行い、4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を淡黄色結晶として3.0g得た。このうち0.3gをエタノール2mlに溶解し、30%塩酸-エタノールを加えて析出した結晶を濾取し、4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩を白色結晶として0.2g得た。

4-メチル-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.86 (3H, s), 1.52–1.82 (4H, m), 3.08–3.47 (8H, m), 4.36 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.00 (1H, brs).

#### 実施例1

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.0g、2-プロモナフタレン2.6g、ヨウ化第一銅0.1gおよび炭酸カリウム0.69gの混合物を130°Cで加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムに懸濁させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム:メタノール=10:1流出分を濃縮して得られた結晶をエタノール-イソプロピルエーテルを用いて再結晶し、3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1/2水和物0.21gを得た。



融点 173-175°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.90 (3H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.76-3.08 (4H, m), 3.04 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.39 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.43-7.51 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.78-7.87 (3H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 9\text{Hz}$ ).

#### 実施例 2

WO96/06098号に記載の (-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 1.0g と 2-プロモナフタレン 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、 (R) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 1.2g を得た。

融点 193-195°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.90 (3H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.76-3.08 (4H, m), 3.04 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.39 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.43-7.51 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.78-7.87 (3H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 9\text{Hz}$ ).

#### 実施例 3

WO96/06098号に記載の (+) - (R) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0.9g と 2-プロモナフタレン 2.6g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、 (S) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0.75g を得た。

融点 193-194°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.90 (3H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.76-3.08 (4H, m), 3.

0.4 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.43–7.51 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.78–7.87 (3H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ).

#### 実施例4

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.0 g と 2-プロモベンゾ [b] チオフェン 2.6 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を得た。

(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩のデータ:

融点  $> 270^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.85–2.10 (4H, m), 3.19–3.23 (3H, m), 3.24–3.40 (2H, m), 3.68 (2H, dd,  $J=15\text{ Hz}$ ,  $22\text{ Hz}$ ), 4.19 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.25 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, brs)

#### 実施例5

(-) - (R) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.9 g と 2-プロモベンゾ [b] チオフェン 2.7 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(S) - 3' - (ベ

ンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(S)-3'-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を得た。

(S)-3'-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩のデータ:

融点 > 270°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.85-2.10 (4H, m), 3.19-3.23 (3H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.68 (2H, dd,  $J=15\text{Hz}$ ,  $2\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.25 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.64 (1H, brs)

#### 実施例6

(-)-(S)-スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.6gと1-プロモナフタレン1.7gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1-ナフチル)スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.26gを得た。

融点 190-191°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55-1.62 (2H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.34 (1H, brs), 2.77-3.03 (4H, m), 3.08 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.49 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.14 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.46-7.60 (4H,

m), 7.82-7.92 (3H, m).

#### 実施例7

(-) - (R) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91gと1-プロモナフタレン2.6gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(S) - 3' - (1-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.63gを得た。

融点190-191°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.62 (2H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.34 (1H, brs), 2.77-3.03 (4H, m), 3.08 (1H, d, J=15Hz), 3.49 (1H, d, J=15Hz), 3.85 (1H, d, J=9Hz), 4.14 (1H, d, J=9Hz), 7.46-7.60 (4H, m), 7.82-7.92 (3H, m).

#### 実施例8

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.6gと3-プロモベンゾ [b] チオフェン1.8gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩1/2水和物0.026gを得た。

(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩1/2水和物のデータ:

融点232-233°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.95 (3H,

m), 2.08–2.16 (1H, m), 2.53 (1H, brs), 3.10–3.40 (4H, m), 3.68 (2H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.19 (2H, dd, J=10Hz, 20Hz), 7.41 (2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.78 (1H, s), 7.80–7.82 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 10.88 (1H, brs).

#### 実施例9

(一) – (R) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91gと3-プロモベンゾ [b] チオフェン2.7gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(S) – 3' – (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(S) – 3' – (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩0.68gを得た。

(S) – 3' – (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩のデータ:

融点242–243°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80–1.95 (3H, m), 2.08–2.16 (1H, m), 2.53 (1H, brs), 3.10–3.40 (4H, m), 3.68 (2H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.19 (2H, dd, J=10Hz, 20Hz), 7.41 (2H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.78 (1H, s), 7.80–7.82 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 10.88 (1H, brs).

#### 実施例10

(一) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.55gと2-プロモ-5-メチルベンゾ [b] チオフェン1.7gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、

(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/5水和物0.15gを得た。

(R)-3'-(5-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/5水和物のデータ：

融点>280°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.85-1.94 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.16-3.39 (5H, m), 3.68 (2H, dd,  $J=15\text{Hz}$ ,  $20\text{Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.67 (1H, brs).

#### 実施例11

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.55gと2-ブロモ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン1.7gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、

(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.60gを得た。

(R)-3'-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オ

ン] 塩酸塩のデータ :

融点  $> 280^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.85-1.94 (3H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 3.16-3.33 (5H, m), 3.68 (2H, dd,  $J=15\text{Hz}$ ,  $25\text{Hz}$ ), 4.19 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, dt,  $J=3\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $10\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 10.74 (1H, brs).

#### 実施例 12

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91g と 2-プロモ-5-クロロベンゾ [b] チオフェン 3.1g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶を加熱してジメチルホルムアミドに溶解させ、冷却してエタノールを加えて析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (5-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.39g を得た。  
融点  $> 280^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.37-1.42 (1H, m), 1.44-1.64 (2H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 2.05 (1H, brs), 2.55-2.76 (4H, m), 2.99 (2H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 13

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3,

5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.55 gと5-ブロモベンゾ [b] チオフェン 1.6 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 1/10水和物 0.61 gを得た。

(R)-3'-(ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 1/10水和物のデータ：

融点 > 280°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.83-2.00 (3H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.44 (1H, brs), 3.16-3.36 (4H, m), 3.65 (2H, dd,  $J=14\text{ Hz}$ ,  $33\text{ Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=3\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 10.93 (1H, brs).

#### 実施例14

(-)-(S)-スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 gと2-ブロモベンゾ [b] フラン 1.5 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(ベンゾ [b] フラン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得た。

融点 96-98°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.92 (3H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.90-3.14 (4H, m), 3.15-3.32 (1H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.97-4.



0.6 (1H, m), 4.35 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 7.16–7.32 (2H, m), 7.37 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 15

(–) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 0.55 g をジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、室温で水素化ナトリウム (60%) 132 mg を加えた。50°C で 30 分間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応液に 2-クロロベンゾキサゾール 0.51 g を加えて室温で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール = 20 : 1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して (R) – 3' – (ベンゾキサゾール-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 1/10 水和物 0.12 g を得た。

融点 201–203°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51–1.81 (3H, m), 2.10–2.15 (2H, m), 2.76–2.94 (4H, m), 3.04 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.36 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4.41 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 7.25–7.35 (2H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 16

(–) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 0.55 g と 2-クロロベンゾチアゾール 0.56 g を用いて実施例 15 と同様の操作で反応させ、(R) – 3' – (ベンゾチアゾール-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 0.17 g を得た。

融点 195–197°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.59 (1H, m), 1.70–1.77 (2H, m), 2.11–2.15 (2H, m), 2.79–2.98 (4H, m), 3.05 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 4.53 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dt,  $J=1\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 17

(一) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.55 g をジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、室温で水素化ナトリウム (60%) 132 mg を加えた。50°C で 30 分間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応液に 2-クロロキノリン 0.55 g を加えて室温で攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧で留去した。得られた残渣に酢酸エチルおよびイソプロピルエーテル少量を加えて析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、(R) – 3' – (キノリン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1/5 水和物 0.14 g を得た。

融点 170–172°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49–1.57 (1H, m), 1.72–1.82 (2H, m), 2.13–2.20 (2H, m), 2.79–3.02 (4H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $15\text{Hz}$ ), 3.36 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dt,  $J=1\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dt,  $J=1\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

#### 実施例 18

(一) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 3.0 g と 2-ブロモチオフェン 6.7 g

を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を3.3g得た。この内0.27gをエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.22gを得た。

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ：

融点>270°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.78-1.93 (3H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.42 (1H, brs), 3.12-3.21 (3H, m), 3.25-3.36 (1H, m), 3.59 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 15\text{Hz}$ ), 4.10 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例19

スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.0gと2-プロモチオフェン 2.0gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.72gを得た。

融点134-135°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1.47-1.80 (3H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.77-2.95 (4H, m), 3.00 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.36 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}, 5$

Hz)、6.94 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz).

また、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]は、以下の方法でも合成することができた。

メチル N-(2-チエニル)カーバメート23.6g、(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン23gおよび塩化テトラブチルアンモニウム8.3gを、水230mLに懸濁し、80℃で11時間加熱攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水、続いてエタノールで洗浄し、(3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]-N1)トリヒドロボロンを29.5g得た。この化合物をアセトン300mLに懸濁し、濃塩酸30mLを滴下した。室温で5時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび炭酸カリウム水溶液を加え、一時間攪拌し、不溶物をろ去した。有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルで濾取し、3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を25g得た。

#### 実施例20

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]0.54gと3-プロモチオフェン1.2gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/10水和物0.31gを得た。

(R)-3'-(3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/10水和物のデータ:

融点>270°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.98 (3H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.42 (1H, brs), 3.14-3.25 (3H, m), 3.26-3.40 (1H, m), 3.64 (2H, dd, J=4Hz, 20Hz), 4.07 (1H, d, J=10Hz), 4.26 (1H, d, J=10Hz), 7.19 (1H, dd, J=1Hz, 3Hz), 7.42 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 7.61 (1H, dd, J=3Hz, 5Hz), 10.57 (1H, brs).

#### 実施例21

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54gと2-ブロモ-5-メチルチオフェン1.3gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/4水和物0.35gを得た。

(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/4水和物のデータ:

融点>270°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-1.94 (3H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.43 (1H, brs), 3.14-3.24 (3H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.64 (2H, dd, J=15Hz, 20Hz), 4.05 (1H, d,

$J=10\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, br s).

#### 実施例 22

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 2-ブロモ-5-エチルチオフェン 1.43 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 0.19 g を得た。

(R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩のデータ：融点  $>270^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 1.77-1.95 (3H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.41 (1H, br s), 2.72 (2H, q,  $J=8\text{ Hz}$ ), 3.10-3.22 (3H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.62 (2H, dd,  $J=15\text{ Hz}$ ,  $22\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.22 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 10.73 (1H, br s).

#### 実施例 23

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-5-プロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-プロピル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 24

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 2-ブロモ-5-イソプロピルチオフェン 1. 54 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-イソプロピル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 30 mg を得た。融点 > 270°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 23 (6H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 75-1. 90 (3H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 40-2. 45 (1H, m), 3. 02-3. 09 (1H, m), 3. 10-3. 37 (4H, m), 3. 55-3. 68 (2H, m), 4. 04 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4. 22 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6. 36 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 6. 63 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 10. 66 (1H, brs).

## 実施例 25

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-ブロモ-5-ブチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-ブチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 26

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 2-ブロモ-4, 5-ジメチルチオフェン 1. 8 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4, 5-ジメチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (4, 5-ジメチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オ

ン] 塩酸塩 1/10 水和物 0.16 g を得た。

(R) - 3' - (4, 5 - ジメチル - 2 - チエニル) スピロ [1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン - 2' - オン] 塩酸塩 1/10 水和物のデータ :

融点 > 270°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.74 - 1.93 (3H, m), 1.96 - 2.11 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.39 (1H, brs), 3.12 - 3.23 (3H, m), 3.25 - 3.39 (1H, m), 3.62 (2H, dd, J = 15 Hz, 20 Hz), 4.02 (1H, d, J = 9 Hz), 4.19 (1H, d, J = 10 Hz), 6.27 (1H, s), 10.72 (1H, brs).

#### 実施例 27

(-) - (S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン - 2' - オン] 1.1 g と 2 - ブロモ - 4 - メチルチオフエンおよび 2 - ブロモ - 3 - メチルチオフエンの 3 : 2 の混合物 2.6 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4 - メチル - 2 - チエニル) スピロ [1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン - 2' - オン] の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4 規定塩酸 - ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (4 - メチル - 2 - チエニル) スピロ [1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン - 2' - オン] 塩酸塩 1/4 水和物 0.76 g を得た。

(R) - 3' - (4 - メチル - 2 - チエニル) スピロ [1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン - 2' - オン] 塩酸塩 1/4 水和物のデータ :

融点 > 270°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.77 - 1.93 (3H, m), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.40 (1H, brs), 3.08 - 3.43 (4H, m), 3.57 (1H, d, J = 14 Hz), 3.65 (1H, d, J = 16 Hz), 4.07 (1H, d, J =



10 Hz), 4.24 (1H, d, J=10 Hz), 6.40 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J=1 Hz, 2 Hz), 11.11 (1H, brs).

#### 実施例 28

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-4-エチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 29

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-4-プロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-プロピル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 30

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-4-ブチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-ブチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 31

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-4-イソプロピルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-イソプロピル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 32

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 3-ブロモ-5-メチルチオフェンを用

いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例33

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3-プロモ-5-エチルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例34

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3-プロモ-5-プロピルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-プロピル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例35

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3-プロモ-5-ブチルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブチル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例36

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3-プロモ-5-イソプロピルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-イソプロピル-3-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例37

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,

5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-5-フルオロチオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例38

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 gと2-ブロモ-5-クロロチオフェン 1.48 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 0.16 gを得た。

(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ：融点  $> 270^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.78-1.94 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.44 (1H, brs), 3.10-3.24 (3H, m), 3.25-3.36 (1H, m), 3.62 (2H, dd,  $J=15\text{ Hz}, 25\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.37 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 10.91 (1H, brs).

EI-MS  $m/z$ : 298.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ : C, 46.57; H, 4.81; N, 8.36. Found: C, 46.34; H, 4.68; N, 8.34.

比旋光度  $[\alpha]_D = -35.3^{\circ}$  ( $c=1.0$ , メタノール).

光学純度の定量条件 (HPLC)

カラム: DICE L AD-RH

移動相: 0.1 mol/L KPF6/アセトニトリル = 6 : 4

流速: 1 mL/min

波長: 254 nm

RT: (R) 体 (6.04 min), (S) 体 (8.48 min)

また、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]は、以下の方法でも合成することができた。

メチル N-(5-クロロ-2-チエニル)カーバメート 11.0 g、(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン 8.8 g および塩化テトラブチルアンモニウム 1.6 g を水 100 mL に懸濁し、80°C で 11 時間加熱攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水、続いてエタノールで洗浄し、3'-(5-クロロ-2-チエニル) (スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]-N1) トリヒドロボロンを 13.6 g 得た。この化合物をアセトン 200 mL に懸濁し、濃塩酸 20 mL を滴下した。50°C で 5 時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル、炭酸カリウム水溶液を加え、1 時間攪拌し、不溶物をろ去した。有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール = 10 : 1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルで濾取し、3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を 11.4 g 得た。この化合物 11.4 g をエタノール 100 mL に溶解し、(+)-D-ジベンゾイル酒石酸 13.7 g のエタノール 100 mL 溶液を熱時加えた。析出した結晶を濾取し、さらにエタノール-水の混合溶媒で 3 回再結晶を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-

3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]の(+)-D-ジベンゾイル酒石酸塩を3.5 g得た。この結晶を炭酸カリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。溶媒を炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮して(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を1.1 g得た。

#### 実施例39

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.3 gとN-プロモコハク酸イミド 0.87 gをジメチルホルムアミド 20 mLに溶解させ、80℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解して炭酸カリウム水溶液で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール 50：1流出分を濃縮し、粗結晶を得た。この結晶をエタノールで再結晶を行い、(R)-3'-(5-プロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.86 gを得た。融点 180-182℃。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.71 (2H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.07 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.74 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ).

塩酸塩の比旋光度  $[\alpha]_D = -30.4^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

また、(R)-3'-(5-プロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]は、以下の方法でも合成することができた。

3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 25 gを前記と同様の操作でN-プロ

モコハク酸イミド 16.9 g と反応させ、3' - (5-プロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 25.9 g を得た。この化合物 24.3 g をエタノール 240 ml に溶解し、(+)-D-ジベンゾイル酒石酸 (13.3 g) のエタノール溶液 240 ml を熱時に加えた。エタノールを半分ほど濃縮し、メタノールを加えていった。析出した結晶を濾取エタノール-水の混合溶媒を用いて再結晶を行い、(R)-3' - (5-プロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] の 1/2 (+)-D-ジベンゾイル酒石酸塩を 7.0 g 得た。この結晶を炭酸カリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。溶媒を炭酸カリウムで乾燥させ、濃縮して、(R)-3' - (5-プロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を 4.8 g 得た。

#### 実施例 40

(-)-(S)-スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモ-4, 5-ジフルオロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3' - (4, 5-ジフルオロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 41

(-)-(S)-スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモ-4, 5-ジクロロチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3' - (4, 5-ジクロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 42

(-)-(S)-スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモ-4, 5-ジエチルチオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)-3' - (4, 5-ジエチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3,

5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例43

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモシクロペンタ [b] チオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (シクロペンタ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例44

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例45

(R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1. 0 g と塩化アセチル 0. 3 mL をニトロベンゼン 10 mL に溶解し、氷冷下で塩化アルミニウム 1. 1 g を加え、その後4時間85℃で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中にあげ、炭酸カリウム水溶液およびクロロホルムを加えて析出した結晶を濾去し、濾液をクロロホルムで二回抽出し、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1流出分を濃縮して得られた結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、(R) - 3' - (5-アセチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0. 62 g を得た。

融点>270℃.

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 1. 47-1. 81 (3H, m)、2. 06-2. 17 (2H, m)、2. 50 (3H, s)、2. 73-2.

9.3 (4H, m), 3.00 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.35 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.12 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.58 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 46

(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.6 g、青酸亜鉛 0.2 g およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) ( $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ) 1.0 g をジメチルホルムアミドに懸濁させ、 $100^\circ\text{C}$  で 1 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾去し、有機層をとってさらに水、続いて飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール = 10 : 1 流出分を濃縮してえられた粗結晶をエタノールを用いて再結晶を行い、(R)-3'-(5-シアノ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点  $230-232^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.67 (2H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.76-2.97 (4H, m), 3.02 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.80 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 47

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-5-メチルフランを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリ



ジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 48

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-5-エチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-エチル-2-フラニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 49

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-5-プロピルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-プロピル-2-フラニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 50

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-5-イソプロピルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-イソプロピル-2-フラニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 51

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-5-ブチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-ブチル-2-フラニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 52

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-ブロモ-4, 5-ジメチルフランを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4, 5-ジメチル

ー2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例53

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-プロモフランを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例54

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-プロモ-5-クロロフランを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-クロロ-2-フラニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例55

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と2-クロロオキサゾールを用いて実施例15と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (オキサゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例56

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 gと2-プロモチアゾール 0.29 mLを用いて実施例15と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (チアゾール-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 5 mgを得た。

融点108-111°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.83 (3H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.77-3.01 (4H, m), 3.07 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 3.38 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.

0.3 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 57

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-クロロ-4,5-ジメチルチアゾールを用いて実施例 15 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 58

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 2-プロモピリジンを用いて実施例 17 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-ピリジル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得た。

融点  $124-125^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.78-3.12 (5H, m), 3.31-3.45 (1H, m), 3.94 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, t,  $J=9\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, t,  $J=3\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 59

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 3-プロモピリジンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-ピリジル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 60

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3,

5'-オキサゾリジン-2'-オン]と4-ブロモピリジンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-ピリジル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例61

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54gと4-ブロモトルエン1.28gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-メチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1/4水付加物33mgを得た。

融点134-136℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.52-1.71 (2H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.04 (1H, brs), 2.27 (3H, s), 2.61-3.18 (6H, m), 3.91 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

#### 実施例62

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と4-ブロモエチルベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-エチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例63

(-) - (S) - スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と4-ブロモプロピルベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-プロピルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例64

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 4-プロモイソプロピルベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-イソプロピルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

#### 実施例 65

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0. 54 g と 3-プロモトルエン 1. 28 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 1/10 水付加物 0. 23 g を得た。

融点 104 - 106 °C.

<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 41 - 1. 52 (1H, m), 1. 54 - 1. 72 (2H, m), 1. 80 - 1. 90 (1H, m), 2. 03 (1H, brs), 2. 31 (3H, s), 2. 59 - 3. 08 (6H, m), 3. 92 (1H, d, J=9 Hz), 4. 17 (1H, d, J=9 Hz), 6. 94 (1H, d, J=8 Hz), 7. 25 (1H, t, J=8 Hz), 7. 37 (1H, s), 7. 40 (1H, d, J=9 Hz).

#### 実施例 66

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 3-プロモエチルベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-エチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

#### 実施例 67

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 3-プロモプロピルベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-プロピルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-

2'-オン]を得る。

#### 実施例 68

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 3-プロモイソプロピルベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-イソプロピルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 69

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 4-プロモ-オルトキシレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3, 4-ジメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得た。

融点 178-179°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.89 (3H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.87-3.25 (5H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, s)

#### 実施例 70

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 3, 4-ジエチルプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3, 4-ジエチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 71

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 3, 4-ジクロロプロモベンゼンを用い

て実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジクロロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得た。

融点198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53-1.86 (3H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.85-3.04 (4H, m), 3.08-3.21 (1H, m), 3.38 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.78-3.84 (1H, m), 4.07 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.41-7.49 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

#### 実施例72

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と3,4-ジフルオロプロモベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジフルオロフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例73

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54gと3,4-ジメトキシプロモベンゼン1.6gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]の遊離塩基を得た。この結晶をエタノールに溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、析出した結晶を濾取し、(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.12gを得た。

(R)-3'-(3,4-ジメトキシフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩のデータ:  
融点262-264°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.80-1.99 (3H,

m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40 (1H, brs), 3.12-3.40 (4H, m), 3.62 (2H, dd,  $J=15\text{ Hz}$ ,  $22\text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.08 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.93-7.00 (2H, m), 7.29 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, brs).

#### 実施例 74

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-クロロ-5-プロモトルエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-クロロ-3-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 75

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-クロロ-4-プロモトルエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-クロロ-4-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 76

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0.54 g と 5-プロモインダン 1.7 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (インダン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 0.12 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.84-1.99 (4H, m), 2.01-2.08 (4H, m), 2.80-2.83 (4H, m), 3.18-3.33 (3H, m), 3.61-3.62 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.22-4.24 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 10.32 (1H, brs).



## 実施例 77

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 5-プロモ-1, 3-ベンゾジオキソラン 1. 51 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1, 3-ベンゾジオキソラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 1/4 水和物 0. 38 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 79-1. 94 (3H, m), 2. 01-2. 09 (1H, m), 2. 36 (1H, m), 3. 08-3. 35 (4H, m), 3. 58 (2H, dd,  $J=14\text{Hz}$ ,  $25\text{Hz}$ ), 4. 03 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4. 18 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6. 00 (2H, s), 6. 85 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6. 93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 24 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 10. 74 (1H, brs).

## 実施例 78

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 79

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 6-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン 1. 61 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 1/2 水和物 0. 05 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 75-1. 92 (3H, m), 2. 04-2. 10 (1H, m), 2. 37 (1H, m), 3. 10-3. 38 (4H, m), 3. 61 (2H, dd,  $J=14\text{Hz}$ ,  $22\text{Hz}$ ), 4. 04 (1H, d,

$J=9\text{ Hz}$ ), 4.18–4.28 (5H, m), 6.88 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=3\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 10.68 (1H, brs).

#### 実施例80

(-) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] と 4-プロモニトロベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) – 3' – (4-ニトロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] を得る。

#### 実施例81

(-) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 0.54 g と 4-フルオロプロモベンゼン 1.31 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) – 3' – (4-フルオロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 1/5 水付加物 0.32 g を得た。

融点 155–157°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.50 (1H, m), 1.52–1.70 (2H, m), 1.80–1.91 (1H, m), 2.05 (1H, brs), 2.60–3.14 (6H, m), 3.93 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.21–7.26 (2H, m), 7.57–7.60 (2H, m).

#### 実施例82

(-) – (S) – スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 0.54 g と 4-クロロプロモベンゼン 1.4 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) – 3' – (4-クロロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' – オキサゾリジン-2' – オン] 1/5 水付加物 0.43 g を得た。

融点 173–175°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.50 (1H,

m), 1.53-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.06 (1H, brs), 2.63-3.16 (6H, m), 3.94 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 83

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 1,4-ジブロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-プロモフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 84

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 4-メトキシプロモベンゼン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-メトキシフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1/2 水付加物 0.40 g を得た。

融点 154-156°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.48 (1H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.04 (1H, brs), 2.62-3.18 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.90 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.14 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 85

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 4-シアノプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-シアノフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 86

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 4-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-アセチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 87

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 3-フルオロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-フルオロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 88

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 3-クロロプロモベンゼン 1. 4 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-クロロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 1/4 水付加物 0. 30 g を得た。

融点 167-169°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 40-1. 49 (1H, m), 1. 55-1. 72 (2H, m), 1. 80-1. 90 (1H, m), 2. 05 (1H, brs), 2. 60-3. 16 (6H, m), 3. 95 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4. 21 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 18 (1H, dt,  $J=1\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 7. 40 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 68 (1H, s).

#### 実施例 89

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 1, 3-ジプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-プロモフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

ーオン]を得る。

#### 実施例 9 0

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 3-プロモアニソール 1. 4 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メトキシフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 11 g を得た。

融点 121-123°C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 39-1. 49 (1H, m), 1. 50-1. 62 (1H, m), 1. 62-1. 72 (1H, m), 1. 78-1. 98 (1H, m), 2. 02 (1H, brs), 2. 62-2. 79 (4H, m), 3. 00 (2H, brs), 3. 75 (3H, s), 3. 92 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4. 16 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6. 70 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ , 8 Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ , 8 Hz), 7. 19 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 7. 27 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 9 1

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5-ニトロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-ニトロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 2

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-4-アセチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-アセチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 3

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-ブロモ-4-フルオロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-フルオロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 4

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-ブロモ-4-クロロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 5

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2, 4-ジブロモチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-ブロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 6

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-ブロモ-4-クロロ-5-メチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-クロロ-5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 9 7

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-ブロモ-5-クロロ-4-メチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-クロロ-4-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 98

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と (5-プロモ-2-チエニル) メタノールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-ヒドロキシメチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 99

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5- (メトキシメチル) チオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5- (メトキシメチル) - 2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 100

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5- (エトキシメチル) チオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5- (エトキシメチル) - 2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 101

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] と 2-プロモチオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 102

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5-メチルチオフェンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 103

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] と 2-ブロモ-5-エチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 104

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] と 2-ブロモ-5-フルオロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-フルオロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 105

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] と 2-ブロモ-5-クロロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 106

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] と 2, 5-ジブロモチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-ブロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 107

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリジン-2' -オン] と 2-ブロモ-4-メチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -チアゾリ



ジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例108

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-4-エチルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-エチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例109

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-4-フルオロチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-フルオロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例110

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-4-クロロチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(4-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例111

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-5-メチルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-メチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例112

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-5-エチルチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-エチル-2-チエ

ニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例113

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-ブロモ-5-クロロチオフエンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例114

(R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を用いて実施例39と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例115

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と2-プロモナフタレンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例116

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と4-プロモ-オルトキシレンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジメチルフェニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例117

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン]と3,4-ジクロロプロモベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3,4-ジクロロフェニ

ル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 118

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン] と 2-プロモベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-チアゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 119

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0. 54 g と 4-プロモトリフルオロメチルベンゼン 1. 7 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-トリフルオロメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1/4 水付加物 0. 13 g を得た。

融点 195-197°C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 40-1. 50 (1H, m), 1. 55-1. 71 (2H, m), 1. 81-1. 93 (1H, m), 2. 08 (1H, brs), 2. 64-3. 20 (6H, m), 4. 01 (1H, d, J=9 Hz), 4. 26 (1H, d, J=9 Hz), 7. 75 (2H, d, J=9 Hz), 7. 79 (2H, d, J=9 Hz).

#### 実施例 120

(R) - 3' - (5-シアノ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を無水エタノール中に溶解させ、氷冷下で塩酸ガスを飽和するまで吹き込む。その後加熱還流させ、濃縮して析出した結晶を濾取し、(R) - 3' - (5-メトキシカルボニル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を得る。

#### 実施例 121

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-ブロモ-5-メチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

#### 実施例 1 2 2

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-ブロモ-5-エチルチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

#### 実施例 1 2 3

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-ブロモ-5-クロロチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

#### 実施例 1 2 4

(R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を用いて実施例 3 9 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-プロモ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

#### 実施例 1 2 5

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-プロモナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

## 実施例 126

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 4-ブロモ-オルトキシレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3, 4-ジメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

## 実施例 127

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 3, 4-ジクロロプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3, 4-ジクロロフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

## 実施例 128

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-プロモベンゾ [b] チオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフエン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

## 実施例 129

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] と 2-プロモチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - チアゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 130

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] と 2-プロモチオフエンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - チオン] を得る。

## 実施例 131

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 2-プロモ-3-メチルチオフェン 1. 3 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチルチオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 1/2 水和物 0. 26 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1. 79-1. 94 (3H, m), 2. 01-2. 09 (1H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 42 (1H, m), 3. 09-3. 35 (4H, m), 3. 55-3. 61 (2H, m), 3. 95 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4. 02 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6. 84 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7. 33 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 10. 78 (1H, br s).

## 実施例 132

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 133

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0. 54 g と 5-プロモ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 1. 5 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 塩酸塩 0. 35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1. 82-1. 88 (4H, m), 2. 06-2. 09 (1H, m), 3. 15-3. 20 (6H, m), 3. 59-3. 62 (2H, m), 4. 02-4. 04 (1H, m), 4. 18-4.

2.0 (1H, m), 4.50–4.54 (2H, m), 6.78 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8, 4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 10.19 (1H, brs).

#### 実施例134

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 6-プロモ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、

(R) - 3' - (2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 0.25 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.75–1.93 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.35–2.40 (1H, m), 3.10–3.40 (6H, m), 3.50–3.62 (2H, m), 4.06 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, brs).

#### 実施例135

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 5-プロモベンゾ [b] フラン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 0.13 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.76–1.92 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.40–2.45 (1H, m), 3.10–3.35 (4H, m), 3.56–3.70 (2H, m), 4.17 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 9\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ),

8.02 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, brs).

#### 実施例136

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 6-プロモベンゾ [b] フラン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾ [b] フラン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 0.13 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.75-1.93 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 3.10-3.40 (6H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 4.06 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, brs).

#### 実施例137

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91 g と 5-プロモ-2-メチルベンゾ [b] フラン 2.64 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-メチルベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を 1.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.76-1.93 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 3.18-3.40 (4H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 9\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, brs).

#### 実施例138



(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]フランを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]フラン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例139

メチル N-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例38と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-クロロベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例140

メチル N-(2-プロモベンゾ[b]フラン-5-イル)カーバメートと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロンを用いて実施例38と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-プロモベンゾ[b]フラン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例141

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.34 gと5-プロモ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン 0.85 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩 65 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.78-1.94 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.10-3.35 (4H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 4.14 (1

H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.53 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 10.45 (1H, brs).

#### 実施例142

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.4 g と 5-ブロモ-2-エチルベンゾ [b] チオフエン 1.0 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-エチルベンゾ [b] チオフエン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を 0.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 1.86-1.93 (3H, m), 2.09-2.11 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.19-3.21 (4H, m), 3.64-3.66 (2H, m), 4.15 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, brs).

#### 実施例143

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91 g と 5-ブロモ-2-クロロベンゾ [b] チオフエン 2.1 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-クロロベンゾ [b] チオフエン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩を 0.27 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.76-1.98 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.45 (1H, s), 3.17-3.40 (4H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.17 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.99

(1H, d, J=9 Hz), 10.41 (1H, brs).

#### 実施例144

メチル N-(2-プロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)カーバメート 1.0gと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン0.8gを用いて実施例38と同様の方法で反応を行い、3'-(2-プロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を0.35g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49-1.80 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.77-3.06 (5H, m), 3.38 (2H, d, J=15 Hz), 3.84 (1H, d, J=9 Hz), 4.15 (1H, d, J=9 Hz), 7.29 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 7.70 (1H, d, J=9 Hz), 7.82 (1H, d, J=2 Hz).

#### 実施例145

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 1.0gと5-プロモ-2-メチルベンゾチアゾール3.0gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 2塩酸塩2水和物 0.15gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.82-1.91 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 3.17-3.21 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.57-3.66 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=8 Hz), 4.24 (1H, d, J=8 Hz), 7.32 (2H, m), 7.49 (2H, m), 10.66 (1H, brs).

#### 実施例146

エチル N-(2-メチルベンゾオキサゾール-5-イル)カーバメート 1.7gと(スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 2'-オキシラン]-N1)トリヒドロボロン1.0gを用いて実施例38と同様の方法で反

応を行い、3' - (2-メチルベンゾオキサゾール-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0. 15 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1. 42-1. 72 (3H, m), 1. 82-1. 89 (1H, m), 2. 07 (1H, m), 2. 60 (3H, s), 2. 61-2. 78 (4H, m), 2. 97-3. 05 (2H, m), 3. 99 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 4. 23 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 58 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7. 66 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 81 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

#### 実施例147

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と6-プロモ-2-メチルベンゾチアゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-メチルベンゾチアゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

#### 実施例148

エチル N- (2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル) カーバメート1. 7 gと (スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 2' -オキシラン] -N1) トリヒドロボロン1. 0 gを用いて実施例38と同様の方法で反応を行い、3' - (2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 塩酸塩1/3水和物0. 10 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1. 79-1. 94 (3H, m), 2. 05-2. 15 (1H, m), 2. 44 (1H, m), 2. 60 (3H, s), 3. 16-3. 40 (4H, m), 3. 60-3. 66 (2H, m), 4. 17 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4. 34 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7. 49 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7. 69 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 89 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 10. 72 (1H, brs).

#### 実施例149

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 5-プロモベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾチアゾール-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 150

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 5-プロモベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾオキサゾール-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 151

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-プロモベンゾチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾチアゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 152

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-プロモベンゾオキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (ベンゾオキサゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 153

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 g と 4-プロモチオアニソール 1.5 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-メチルチオフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 0.45 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.82–1.91 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.32–2.40 (1H, m), 3.17–3.21 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.57–3.66 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, m), 7.49 (2H, m), 10.66 (1H, brs).

#### 実施例 154

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 3-プロモチオアニソールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチルチオフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 155

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 4-メタンスルホニルプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (4-メタンスルホニルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 156

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 3-メタンスルホニルプロモベンゼンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メタンスルホニルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 157

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-プロモ-1-メチルインドリンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチルインドリン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 158

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 6-プロモ-1-メチルインドリンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチルインドリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 159

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-プロモ-1-メチルインドリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 160

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 6-プロモ-1-メチルインドリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチル-2-オキソインドリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 161

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-プロモ-1-メチルイサチンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチルイサチン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

## 実施例 162

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 6-プロモ-1-メチルイサチンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチルイサチン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

サゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例 163

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-ブロモ-2-メチルベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 164

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-ブロモ-2-エチルベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-エチルベンゾ [b] チオフェン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 165

メチル N- (2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) カーバメート と (スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 2'-オキシラン] -N1) トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 166

メチル N- (2-ブロモベンゾ [b] チオフェン-6-イル) カーバメート と (スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 2'-オキシラン] -N1) トリヒドロボロンを用いて実施例 38 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-ブロモベンゾ [b] チオフェン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 167

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3,



5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.54 gと6-ブロモ-3-メチルベンゾオキサゾリン-2-オン1.56 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-オキソベンゾオキサゾリン-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1水和物0.23 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.80-1.85 (3H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 2.42 (1H, m), 3.19-3.20 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.59-3.64 (3H, m), 4.10 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 4.29 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.29-7.34 (2H, m), 7.63 (1H, s), 10.62 (1H, brs).

#### 実施例168

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と5-ブロモ-3-メチルベンゾオキサゾリン-2-オンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-2-オキソベンゾオキサゾリン-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例169

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と5-ブロモ-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソキサゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例170

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-1,2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(1,2-ベンゾイソキサゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

## 実施例 171

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 5-プロモ-3-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 172

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-プロモ-3-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 173

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 5-プロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1, 2-ベンゾイソチアゾール-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 174

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-プロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1, 2-ベンゾイソチアゾール-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 175

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 5-プロモ-3-メチル-1, 2-ベン

ゾイソチアゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例176

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と6-ブロモ-3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(3-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール-6-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例177

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]と5-ブロモ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(2R)-3'-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を得る。

#### 実施例178

(R)-3'-(5-アセチル-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.34 g をメタノール10 ml に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム0.13 g を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濃縮して得られた結晶をイソプロパノールから再結晶を行い、(R)-3'-(5-(2-ヒドロキシエチル)-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]を白色結晶として0.23 g 得た。

融点 207-209°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (3H, d, J=6 Hz), 1.50

-2.22 (5H, m), 2.85-3.10 (5H, m), 3.36 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.76 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.07 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 5.04 (1H, q,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.35 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ).

#### 実施例179

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と5-プロモフタリドを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (フタリド-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例180

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と6-プロモフタリドを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (フタリド-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例181

4-メチルスピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.5 g と2-プロモナフタレン1.5 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩0.2 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, s), 1.73 (2H, brs), 1.96 (2H, brs), 3.26-3.35 (4H, m), 3.69 (2H, brs), 4.12-4.14 (1H, m), 4.53-4.55 (1H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.86-7.98 (5H, m), 10.77 (1H, brs).

#### 実施例182

4-メチルスピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オ

キサゾリジン-2'-オン] 0.5 gと2-ブロモチオフエン1.5 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.22 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, s), 1.03-1.07 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 3.21-3.27 (4H, m), 3.66 (2H, brs), 3.94-3.97 (1H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 6.62 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, t,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.84 (1H, brs).

#### 実施例183

4-メチルスピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.5 gと2-ブロモ-5-クロロチオフエン1.7 gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.15 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, s), 1.69-1.71 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 3.20-3.22 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.89-3.91 (1H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 10.92 (1H, brs).

#### 実施例184

4-メチル-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.3 gを用いて実施例39と同様の方法で反応を行い、4-メチル-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.19 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90-0.92 (3H, s), 1.66-1.73 (4H, m), 3.20-3.23 (4H, m), 3.6

4-3.66 (2H, m), 3.89-3.92 (1H, m), 4.42-4.44 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=4$  Hz), 10.85 (1H, brs).

#### 実施例185

スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 0.54 g と 2-プロモナフタレン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、1'-(2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 0.36 g を得た。

融点 151-153°C.

#### 実施例186

スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 0.54 g と 2-プロモチオフェン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、1'-(2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 塩酸塩 3/4 水和物 0.42 g を得た。

融点 > 270°C.

#### 実施例187

スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 0.54 g と 2-ブロモ-5-クロロチオフェン 1.5 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、1'-(5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 4'-ピロリジン-2'-オン] 0.47 g を得た。

融点 140-142°C.

#### 実施例188

(5S)-スピロ [1-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91 g と 2-プロモナフタレン 2.59 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 塩酸塩 3/2 水和物 0.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.70–1.92 (3H, m), 2.00–2.18 (1H, m), 2.73–2.77 (1H, m), 3.25–3.47 (4H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 4.35–4.42 (2H, m), 7.40–7.55 (2H, m), 7.78–8.00 (5H, m), 11.25 (1H, s).

#### 実施例189

(5S)–スピロ [1–アザビシクロ [3.2.1] オクタン–6, 5′–オキサゾリジン–2′–オン] 0.91gと2–ブロモチオフェン2.04gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5S)–3′–(2–チエニル)スピロ [1–アザビシクロ [3.2.1] オクタン–6, 5′–オキサゾリジン–2′–オン] 塩酸塩1/5水和物0.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.70–1.88 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.70–2.75 (1H, m), 3.30–3.44 (4H, m), 3.70–3.80 (2H, m), 4.24 (2H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}$ ,  $4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=1\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ), 10.95 (1H, brs).

#### 実施例190

(5S)–スピロ [1–アザビシクロ [3.2.1] オクタン–6, 5′–オキサゾリジン–2′–オン] 0.91gと2–ヨード–5–クロロチオフェン3.06gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5S)–3′–(5–クロロ–2–チエニル)スピロ [1–アザビシクロ [3.2.1] オクタン–6, 5′–オキサゾリジン–2′–オン] 塩酸塩1水和物17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.70–1.88 (3H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.68–2.73 (1H, m), 3.26–3.42 (4H, m), 3.72–3.86 (2H, m), 4.20 (2H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $26\text{Hz}$ ), 6.31 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, s).

#### 実施例191

(5S)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.5gを用いて実施例39と同様の方法で反応を行い、(5S)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1水和物0.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.88 (3H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.30-3.44 (4H, m), 3.78 (2H, dd,  $J=15\text{Hz}$ ,  $29\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, dd,  $J=19\text{Hz}$ ,  $27\text{Hz}$ ), 6.31 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 11.29 (1H, s).

#### 実施例192

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91gと2-ブロモナフタレン2.59gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(2-ナフチル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩3/4水和物0.39gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.70-1.92 (3H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 3.25-3.47 (4H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.35-4.42 (2H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.78-8.00 (5H, m), 11.25 (1H, s).

#### 実施例193

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91gと2-ブロモチオフェン2.04gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1/5水和物0.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.70-1.88 (3H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.30



-3.44 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.24 (2H, dd, J=9Hz, 17Hz), 6.52 (1H, dd, J=1Hz, 4Hz), 6.92 (1H, dd, J=3Hz, 5Hz), 7.12 (1H, dd, J=1Hz, 5Hz), 10.95 (1H, brs).

#### 実施例194

(5R)-スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.91gと2-ヨード-5-クロロチオフエン3.06gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩1水和物0.49gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.70-1.88 (3H, m), 1.92-2.08 (1H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 4.20 (2H, dd, J=9Hz, 26Hz), 6.31 (1H, d, J=4Hz), 6.96 (1H, d, J=4Hz), 11.03 (1H, s).

#### 実施例195

(5R)-3'-(2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.5gを用いて実施例39と同様の方法で反応を行い、(5R)-3'-(5-ブロモ-2-チエニル)スピロ[1-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 41mgを得た。

融点156-158°C.

#### 実施例196

(-)-(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] 0.55gと2-ブロモ-6-メトキシナフタレン1.78gを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]塩酸塩0.38gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.78–1.95 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.15–3.35 (4H, m), 3.66 (2H, dd,  $J=14\text{Hz}$ ,  $23\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.21 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.77–7.91 (4H, m), 10.67 (1H, brs).

#### 実施例197

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 0.55 g と 6-プロモキノリン 1.56 g を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (キノリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] 2塩酸塩 0.25 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.76–1.96 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.22–3.39 (4H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 4.28 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.46 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.08 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 10.93 (1H, brs).

#### 実施例198

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 7-プロモキノリンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (キノリン-7-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例199

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 6-プロモイソキノリンを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (イソキノリン-6-イル) スピロ

ロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 200

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 7-プロモイソキノリンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (イソキノリン-7-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 201

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 6-プロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 202

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 7-プロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (1-メチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

#### 実施例 203

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] と 7-プロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-7-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] を得る。

## 実施例 204

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 6-ブロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、

(R) - 3' - (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 205

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0. 54 g と 6-ブロモ-3-メチルベンゾチアゾリン-2-オン 1. 65 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、

(R) - 3' - (3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-6-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 塩酸塩 1/2 水和物 0. 46 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 77-1. 95 (3H, m), 2. 05-2. 10 (1H, m), 2. 42 (1H, m), 3. 13-3. 39 (4H, m), 3. 40 (3H, s), 3. 63 (2H, dd,  $J=14\text{Hz}$ , 26Hz), 4. 12 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4. 29 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7. 37 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 55 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ , 9Hz), 7. 88 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 10. 79 (1H, brs).

## 実施例 206

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 5-ブロモ-3-メチルベンゾチアゾリン-2-オンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

## 実施例 207

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 0. 91 g と 5-ブロモ-2-エチルベン

ゾ [b] フラン 2.7 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-エチルベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 塩酸塩を 1.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 1.77-1.95 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.79 (2H, q,  $J=8\text{ Hz}$ ), 3.12-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.16 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $9\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 10.74 (1H, brs).

#### 実施例 208

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] と 5-プロモ-2-フルオロベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (2-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] を得る。

#### 実施例 209

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 1.0 g と 5-プロモ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン 2.5 g を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン] 塩酸塩 3/5 水和物を 0.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.85-1.96 (3H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 3.14-3.16 (3H, m), 3.32-3.34 (1H, m), 3.66-3.68 (2H, m), 4.20 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.

7.1 (1H, d, J=8 Hz), 7.79 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 10.40 (1H, brs).

#### 実施例 210

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-ブロモ-3-エチルベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 211

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-ブロモ-3-クロロベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-クロロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 212

(R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を酢酸に溶解し、室温で臭素を滴下し、そのまま攪拌する。反応終了後、これを濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、炭酸カリウムで乾燥後に濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(R) - 3' - (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

#### 実施例 213

(-) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] と 5-ブロモ-3-トリフルオロメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R) - 3' - (3-トリフルオロメチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5' - オキサゾリジン-2' - オン] を得る。

－オン]を得る。

#### 実施例 2 1 4

(－)－(S)－スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] と 5－プロモ－2, 3－ジメチルベンゾ [b] チオフェンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)－3'－(2, 3－ジメチルベンゾ [b] チオフェン－5－イル) スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] を得る。

#### 実施例 2 1 5

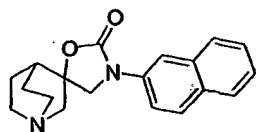
(－)－(S)－スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] と 2－プロモ－8－メチルナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)－3'－(8－メチルナフタレン－2－イル) スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] を得る。

#### 実施例 2 1 6

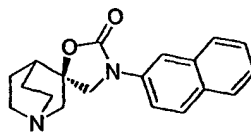
(－)－(S)－スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] と 2－プロモ－7－メチルナフタレンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い、(R)－3'－(7－メチルナフタレン－2－イル) スピロ [1－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－3, 5'－オキサゾリジン－2'－オン] を得る。

上記実施例 1 ～ 2 1 6 により得られる化合物の構造式を、以下にまとめて示す。

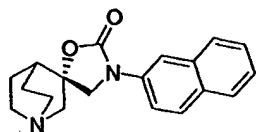
1



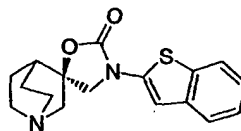
2



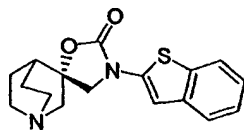
3



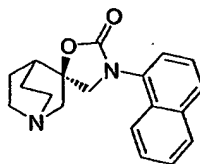
4



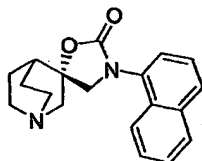
5



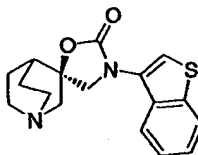
6



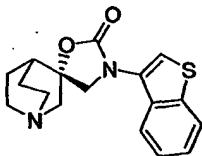
7



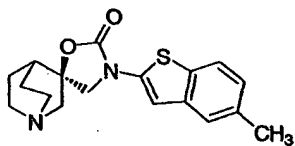
8



9

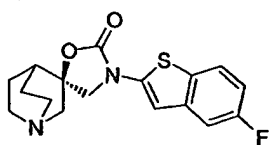


10

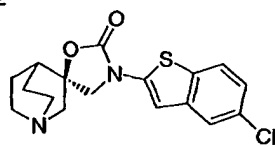




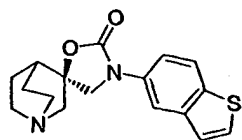
11



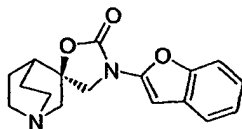
12



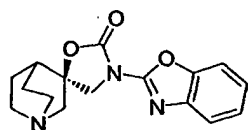
13



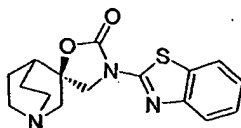
14



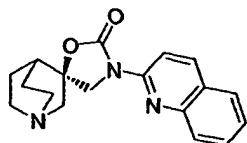
15



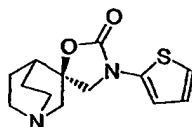
16



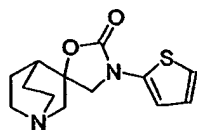
17



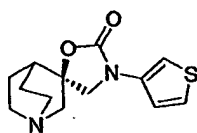
18



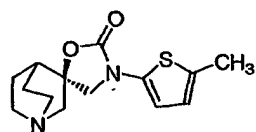
19



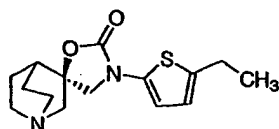
20



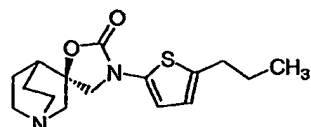
21



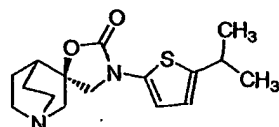
22



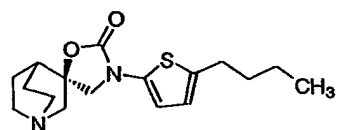
23



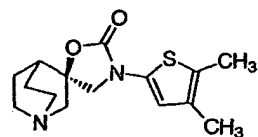
24



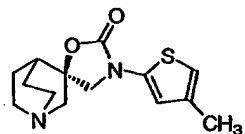
25



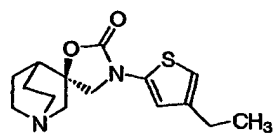
26



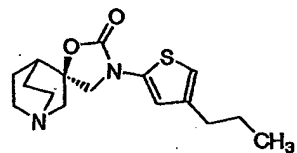
27



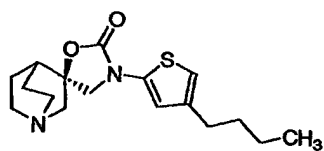
28



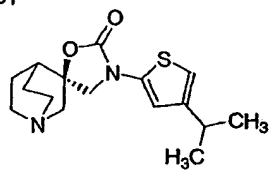
29



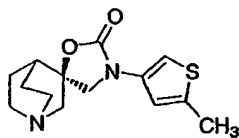
30



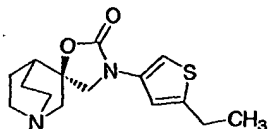
31



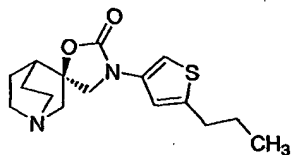
32



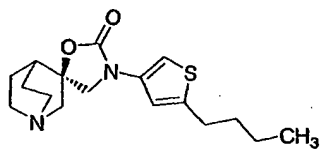
33



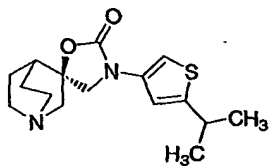
34



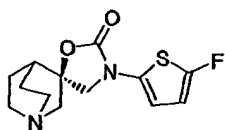
35



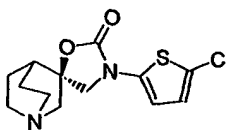
36



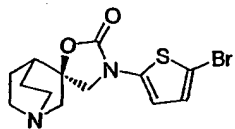
37



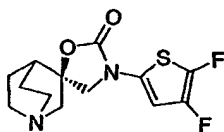
38



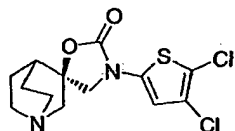
39



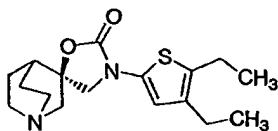
40



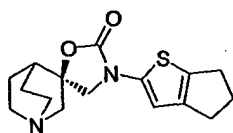
41



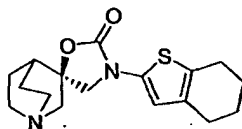
42



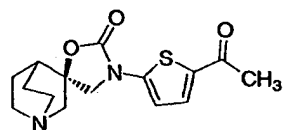
43



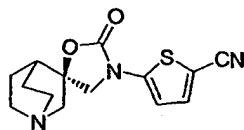
44



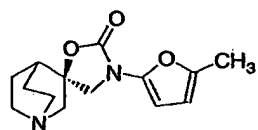
45



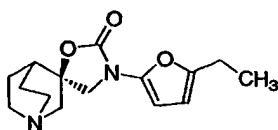
46



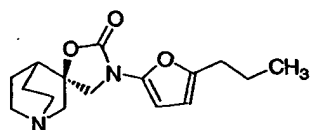
47



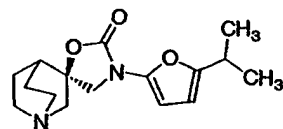
48



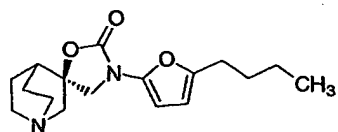
49



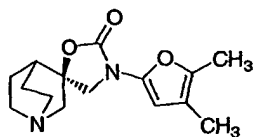
50



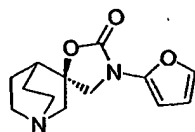
51



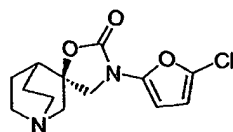
52



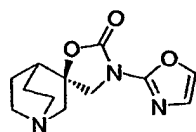
53



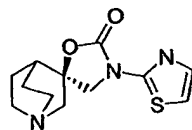
54



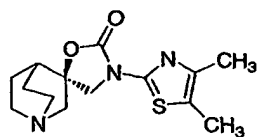
55



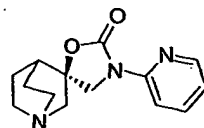
56



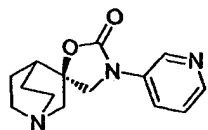
57



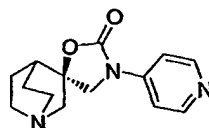
58



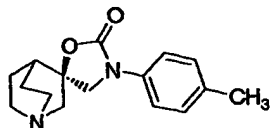
59



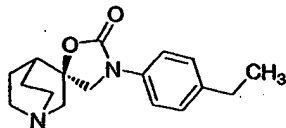
60



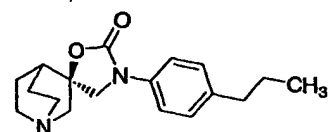
61



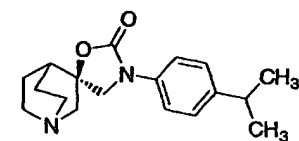
62



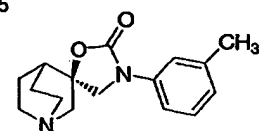
63



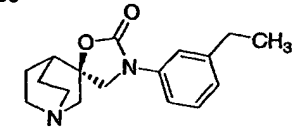
64



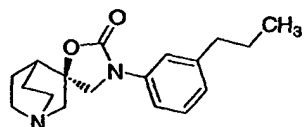
65



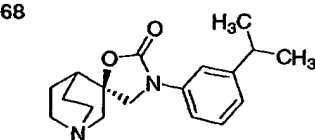
66



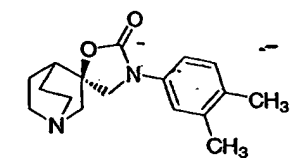
67



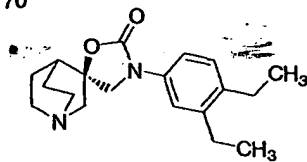
68



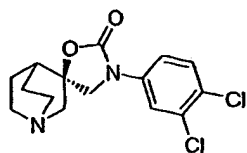
69



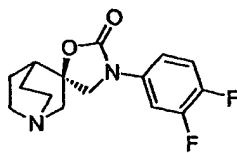
70



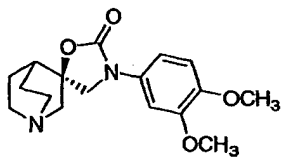
71



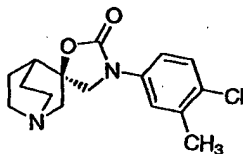
72



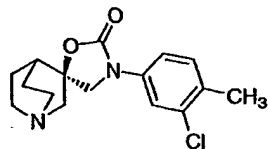
73



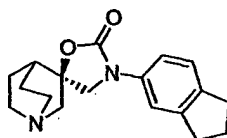
74



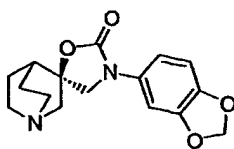
75



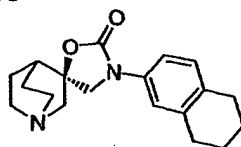
76



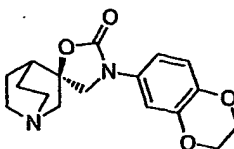
77



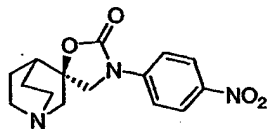
78



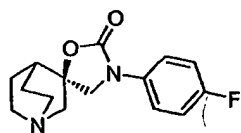
79



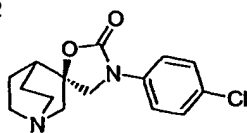
80



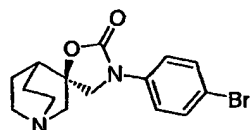
81



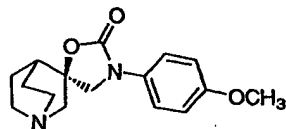
82



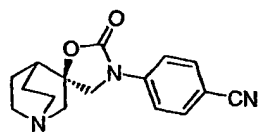
83



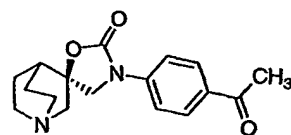
84



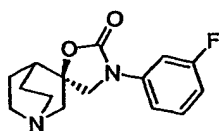
85



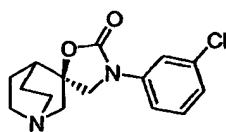
86



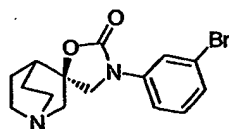
87



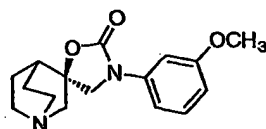
88



89

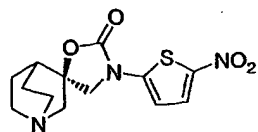


90

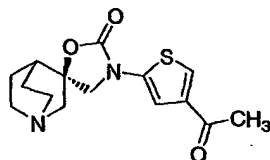




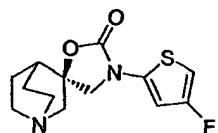
91



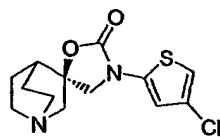
92



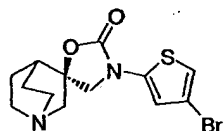
93



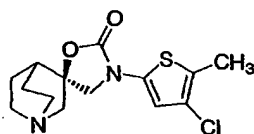
94



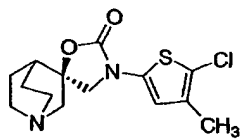
95



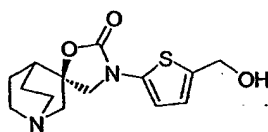
96



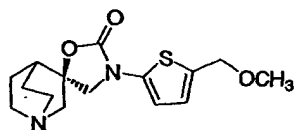
97



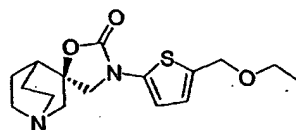
98



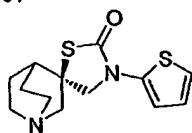
99



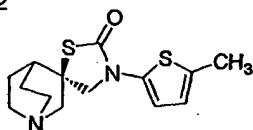
100



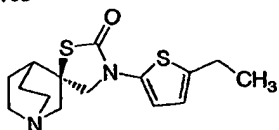
101



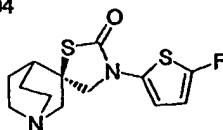
102



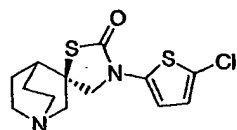
103



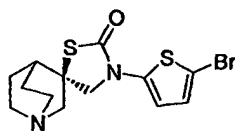
104



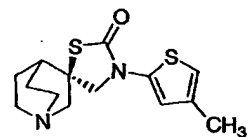
105



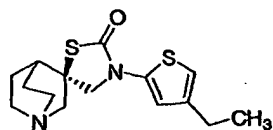
106



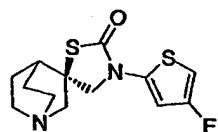
107



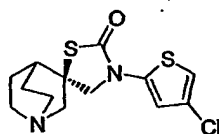
108



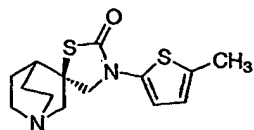
109



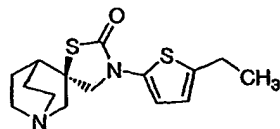
110



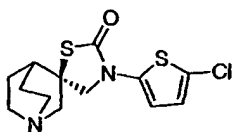
111



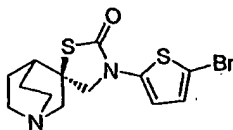
112



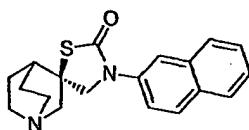
113



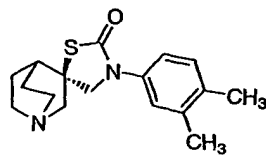
114



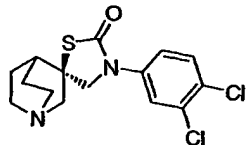
115



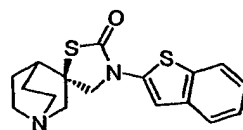
116



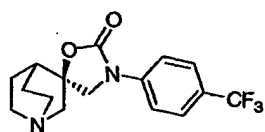
117



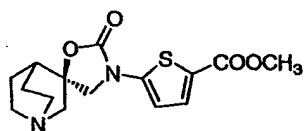
118



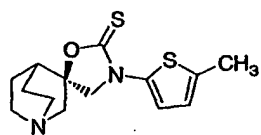
119



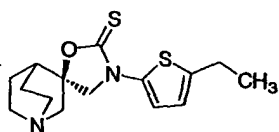
120



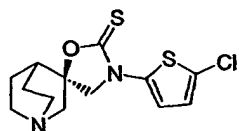
121



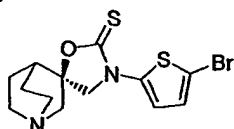
122



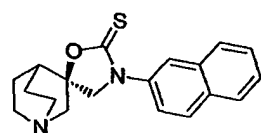
123



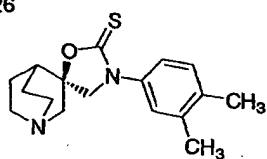
124



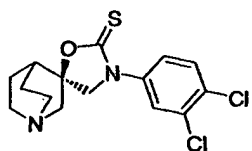
125



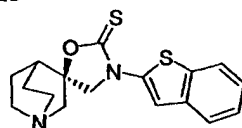
126



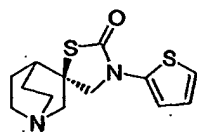
127



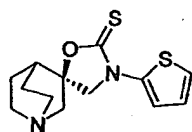
128



129

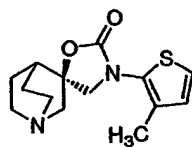


130

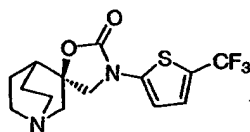


123

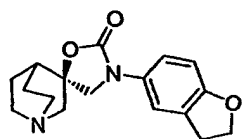
131



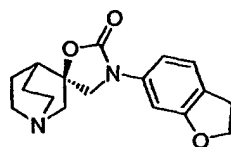
132



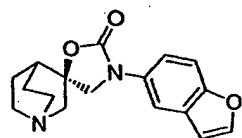
133



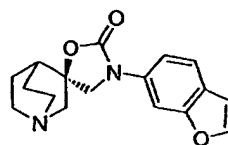
134



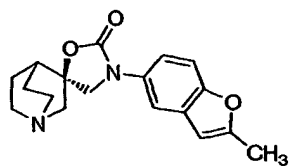
135



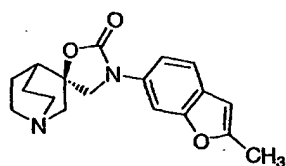
136



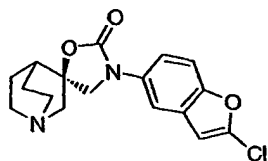
137



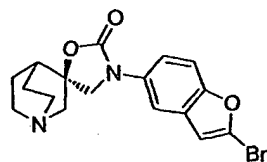
138



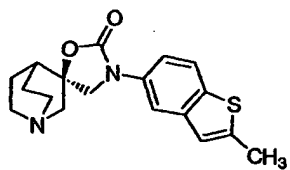
139



140

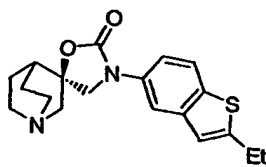


141

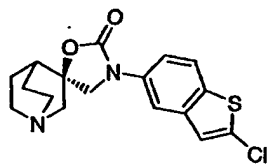


124

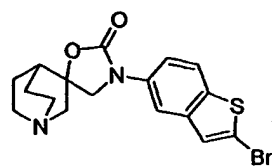
142



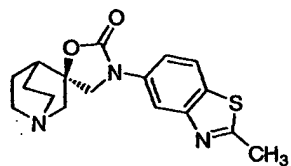
143



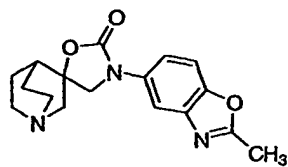
144



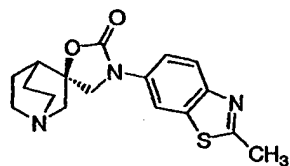
145



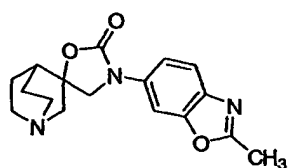
146



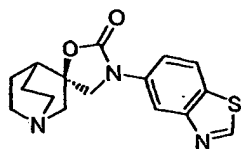
147



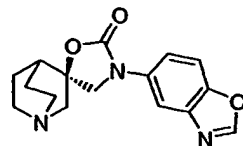
148



149

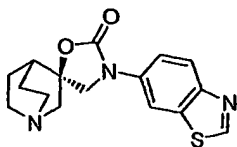


150

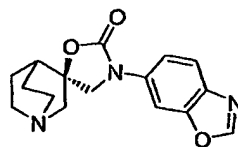


125

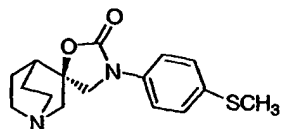
151



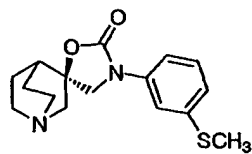
152



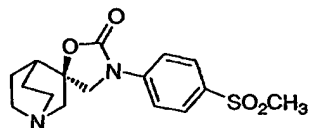
153



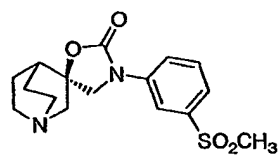
154



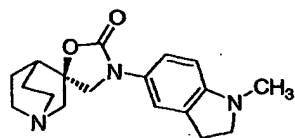
155



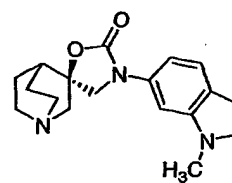
156



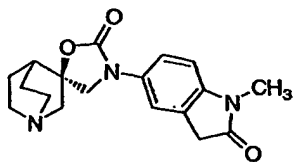
157



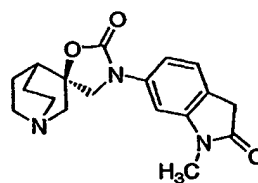
158



159



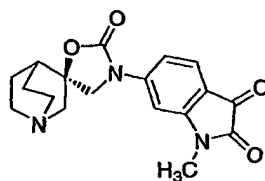
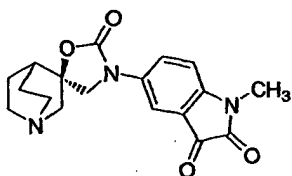
160



126

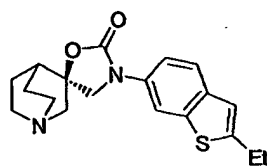
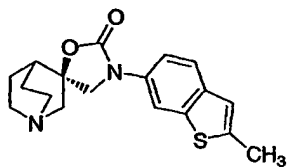
161

162



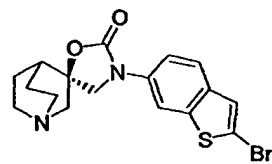
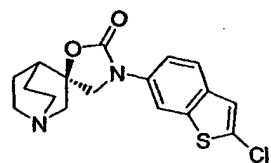
163

164



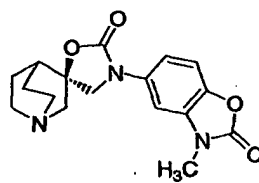
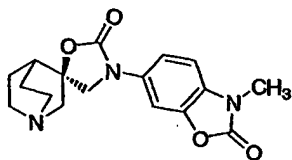
165

166



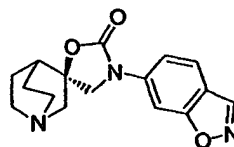
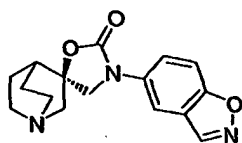
167

168



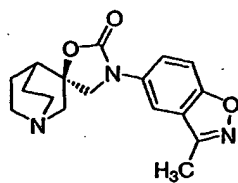
169

170

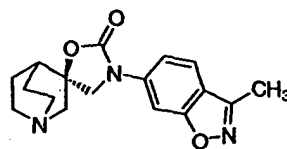




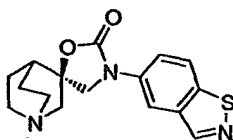
171



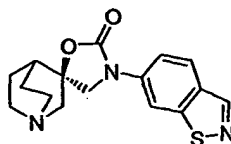
172



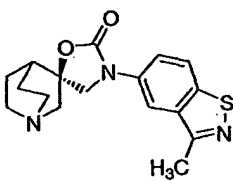
173



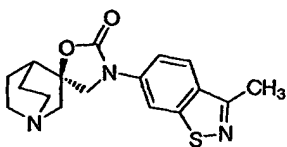
174



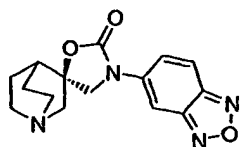
175



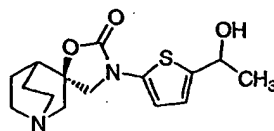
176



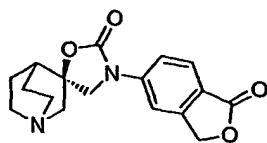
177



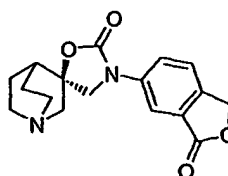
178



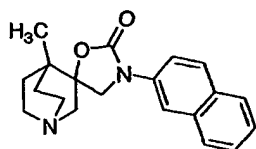
179



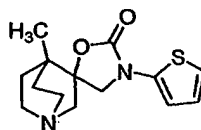
180



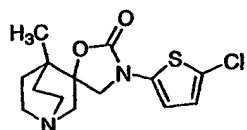
181



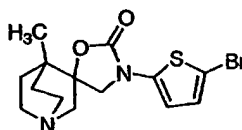
182



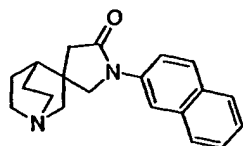
183



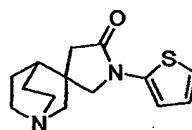
184



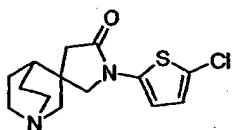
185



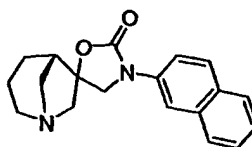
186



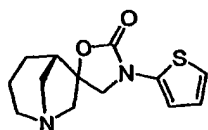
187



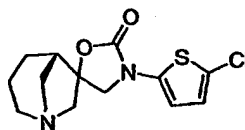
188



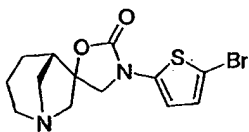
189



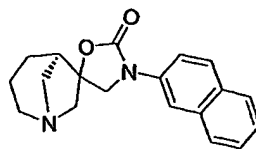
190



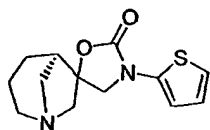
191



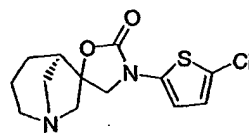
192



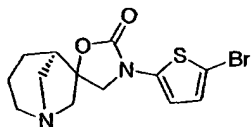
193



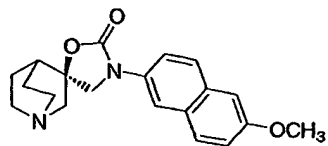
194



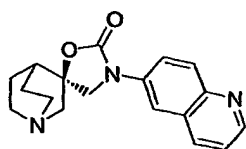
195



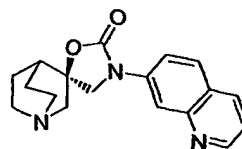
196



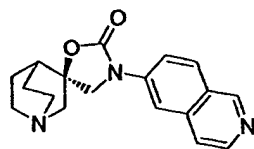
197



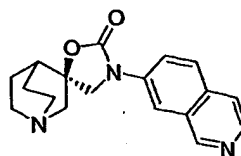
198



199

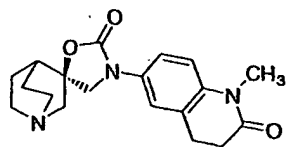


200

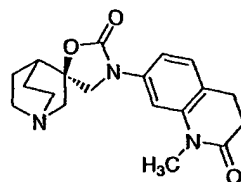


130

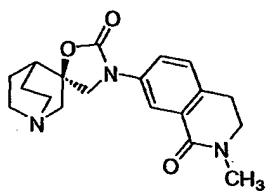
201



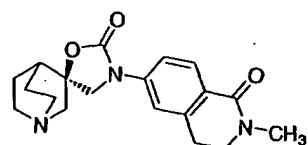
202



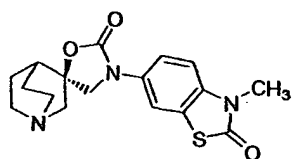
203



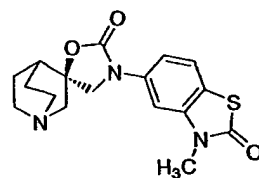
204



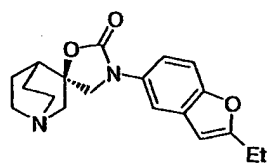
205



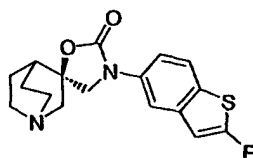
206



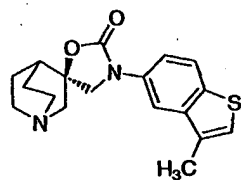
207



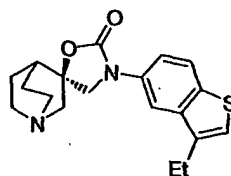
208



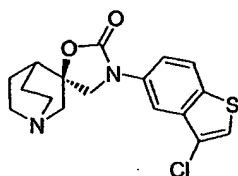
209



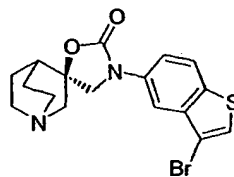
210



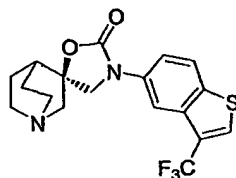
211



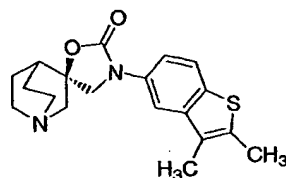
212



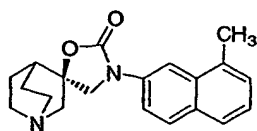
213



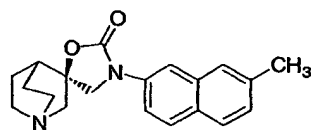
214



215



216



#### 製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オープン中 50℃ で乾燥後、24 メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1.1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得る。

#### 製剤処方例 2

実施例 1 の化合物 1.0 mg と塩化ナトリウム 9.0 mg を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0 mg 含有注射剤を得る。

一般式 (I) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

尚、比較化合物としては、WO 96/06098号公報に記載の (一) - (S) - スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン] (以下、比較化合物Aと称する) を用いた。

実験例 1:  $\alpha$ 7 ニコチン受容体に対する親和性 ( $[^{125}\text{I}]$   $\alpha$ ブンガロトキシン 結合)

ラット海馬を15倍量の冷却した0.32Mのショ糖溶液でホモジナイズし、1,000Gで10分間(4°C)遠心分離する。上清を取り、20,000Gで20分間(4°C)遠心分離し、沈査を冷却した蒸留水でホモジナイズし、8,000Gで20分間(4°C)遠心分離する。この上清を40,000Gで20分間(4°C)遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、40,000Gで20分間(4°C)遠心分離する。最終沈査を冷凍庫(-80°C)に保管する。結合試験当日に、沈査を冷却した緩衝液(118mM塩化ナトリウム水溶液、4.8mM塩化カリウム水溶液、2.5mM塩化カルシウム水溶液、1.2mM硫酸マグネシウム水溶液、20mM Na-HEPESバッファ、pH7.5)で懸濁し、海馬の膜標品を調製する。

既報 (Briggs CA et al., Functional characterization of the novel neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 in vitro and in vivo. Pharmacol. Biochem. Behav. 57(1/2): 231-241, 1997) の方法に従い、 $[^{125}\text{I}]$   $\alpha$ ブンガロトキシン ( $>7.4\text{TBq}/\text{mmol}$ 、IM-109、アマシャム社)、海馬膜標品、緩衝液(118mM塩化ナトリウム水溶液、4.8mM塩化カリウム水溶液、2.5mM塩化カルシウム水溶液、1.2mM硫酸マグネシウム水溶液、20mM Na-HEPESバッファ、pH7.5)および試験化合物を37°Cで3時間インキュベーションする。反応物は、すばやくセルハーベスタ(ブランデール社)を用いて、ワットマンGF/Bフィルター(0.1%ウシ血清アルブミン含有の0.5%ポリエチレニミン水溶液に最低3時間前処理する)上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で3回洗浄する。フィルターに結合し

た放射能 ( $^{125}\text{I}$ ) をガンマカウンターで測定する。また非特異的結合は、 $1\mu\text{M}$   $\alpha$ ブングロトキシシン (和光純薬 (株))、あるいは $100\mu\text{M}$  (−) −ニコチン (Research Biochemicals Int., USA) の存在下で求める。特異的結合は、全結合の50−70%であった。

本試験の結果を後述の第1表に示す。

この結果において、本発明化合物の $K_i$ 値は $100\text{nM}$ 以下を示し、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に対して強い親和性を有していた。

実験例2:  $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体に対する親和性 ( $[^3\text{H}]$  Cytisine 結合)

ラット大脳皮質を15倍量の冷却した $0.32\text{M}$ のショ糖溶液でホモジナイズし、 $1,000\text{G}$ で10分間 ( $4^\circ\text{C}$ ) 遠心分離する。上清を取り、 $20,000\text{G}$ で20分間 ( $4^\circ\text{C}$ ) 遠心分離し、沈査を冷却した蒸留水でホモジナイズし、 $8,000\text{G}$ で20分間 ( $4^\circ\text{C}$ ) 遠心分離する。この上清を $40,000\text{G}$ で20分間 ( $4^\circ\text{C}$ ) 遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、 $40,000\text{G}$ で20分間 ( $4^\circ\text{C}$ ) 遠心分離する。最終沈査を冷凍庫 ( $-80^\circ\text{C}$ ) に保管する。結合試験当日に、沈査を冷却した緩衝液 ( $120\text{mM}$ 塩化ナトリウム水溶液、 $5\text{mM}$ 塩化カリウム水溶液、 $2.5\text{mM}$ 塩化カルシウム水溶液、 $1\text{mM}$ 硫酸マグネシウム水溶液、 $50\text{mM}$ トリス−塩酸バッファー、 $\text{pH}7.4$ ) で懸濁し、大脳皮質の膜標品を調製する。

$[^3\text{H}]$  Cytisine ( $555\text{GBq}-1.48\text{TBq}/\text{mmol}$ 、NET-1054、NEN Life Science Products, USA)、大脳皮質膜標品、緩衝液 ( $120\text{mM}$ 塩化ナトリウム水溶液、 $5\text{mM}$ 塩化カリウム水溶液、 $2.5\text{mM}$ 塩化カルシウム水溶液、 $1\text{mM}$ 硫酸マグネシウム水溶液、 $50\text{mM}$ トリス−塩酸バッファー、 $\text{pH}7.4$ ) および試験化合物を $4^\circ\text{C}$ で75分間インキュベーションする。反応物は、すばやくブランデール社セルハーベスタを用いて、ワットマンGF/Bフィルター ( $0.1\%$ ウシ血清アルブミン含有の $0.5\%$ ポリエチレニミン水溶液に最低3時間前処理する) 上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で3回洗浄する。フィルターをバイアル瓶に入れ、液体シンチレータを加えた後、フィルターに結合した放射能 (トリチウム) を液体シンチレーションカウンターで

測定する。液体シンチレーターを加え、放射能（トリチウム）を液体シンチレーションカウンターで測定する。また非特異的結合は、 $10\mu\text{M}$ （-）-ニコチン（Research Biochemicals Int., USA）の存在下で求める。特異的結合は、全結合の80%以上であった。

本試験の結果を第1表に示す。

下記結果において、本発明化合物の $K_i$ 値は $1000\text{ nM}$ 以上であり、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に対する親和性は非常に弱かった。

第1表

試験化合物	親和性 ( $K_i$ ; nM)	
	$\alpha 7$ ニコチン受容体	$\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体
実施例13	23	3926
実施例22	21	>10000
実施例38	9	1800
実施例39	4	2000
比較化合物A	340	>10000

実験例3： $\alpha 7$ ニコチン受容体に対するアゴニスト活性（海馬初代培養細胞における電気生理試験）

海馬初代培養細胞の調製は、Brewerらの手法（J. Neurosci. Res., 35巻、567-576頁、1993年）に準じて行った。胎生18日目のラット海馬より単離した神経細胞を、2～3週間培養した後、電気生理学的測定を行った。 $\alpha 7$ ニコチン受容体を介するイオン電流の測定は、AlkondonおよびAlbuquerqueの手法（J. Pharmacol. Exp. Ther., 265巻、1455-1473頁、1993年）を一部、改変して行った。ホールセルパッチクランプ法により、神経細胞を膜電位固定（ $V_h = -70\text{ mV}$ ）した条件下で、外液瞬間交換法（Y-tube法、Muraş et al., Brain Res. 525巻、84-91頁、1990年）により本化合物液（細胞外液に溶解）を投与し、惹起される内向き電流の振幅を測定した。測定に用いた細



胞外液および細胞内液は、以下の組成である。

細胞外液：135 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化マグネシウム、5 mM塩化カルシウム、10 mMグルコースおよび12 mM HEPESを精製水に溶解後、トリスバッファーでpH=7.4に調製した。さらに、Na<sup>+</sup>電流、自発性GABA-A受容体応答、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体応答およびムスカリン性応答を阻害するため、テトロドトキシン0.3  $\mu$ M、ピククリン10  $\mu$ M、DH $\beta$ E10 nMおよびアトロピン1  $\mu$ Mを加えた。

細胞内液：120 mM塩化セシウム、5 mM EGTA、5 mMアデノシン-3-リン酸マグネシウム塩、10 mM HEPES、14 mMジトリスホスホクレアチンおよび50 unit/mLクレアチンホスホキナーゼを精製水に溶解後、トリスバッファーでpH=7.2に調製した。

電流応答の解析は、pCLAMP software ver.6 (Axon Instruments社)により行い、 $\alpha 7$ ニコチン受容体を介する一過性内向き電流のピーク値を細胞ごとに計測した。対照薬との相対比較のため、常に同一細胞における $\alpha 7$ ニコチン受容体全アゴニストであるコリン10 mM応答と被験化合物応答のピーク電流の大きさを計測し、アゴニスト活性を求めた。

その結果を第2表に示す。

第2表

試験化合物	100 $\mu$ Mでのアゴニスト活性
	(10mM コリンに対する%表示)
実施例13	51.4
実施例22	23.3
実施例38	44.2
実施例39	25.5

このように、本発明化合物が、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に対してアゴニスト活性を有することを確認した。

実験例4：受動回避反応試験を用いた評価

マウスの受動回避反応試験において、 $\alpha 7$ ニコチン受容体遮断薬であるMLA

(methylllycaconitine、3mg/kg) またはNMDA受容体遮断薬であるMK-801 (0.1mg/kg) で引き起こされる学習・記憶の障害モデルにおける $\alpha$ 7ニコチン受容体アゴニストの抑制作用を調べた。その結果、第3表に示すように、MLA (3mg/kg) またはMK-801 (0.1mg/kg) の投与による学習・記憶障害モデルに対して、本発明化合物は比較化合物Aよりも強く受動回避反応を改善した。

第3表

試験化合物	MLA(3 mg/kg)	MK-801(0.1 mg/kg)
	ED <sub>50</sub> (mg/kg, po)	
実施例38	0.34(0.11-0.86)	0.59(0.30-1.18)
比較化合物A	2.51(1.56-3.08)	2.67(1.76-3.96)

実験例5：聴性中潜時反応 (Midlatency response (MLR) ; N40) を用いた評価

精神分裂病患者で観察されるsensory gating P50の異常は、情報処理フィルターの障害であることが知られており、精神分裂病の発病や再燃を素因的に規定する脆弱性マーカーであることが示唆されている。ヒトで観察されるsensory gating P50の評価系を動物 (マウス、ラットなど) に応用したものが、聴性中潜時反応 (Midlatency response (MLR) ; N40) である。このようにラットの聴性中潜時反応 (Midlatency response (MLR) ; N40) の評価系は、ヒトにおけるP50の評価系に対応しており、本研究のインビボ薬理試験の重要な試験系である。

NMDA受容体遮断薬であるMK-801 (3mg/kg, s. c.) の投与により、sensory gating N40に異常をきたすことが判り、 $\alpha$ 7ニコチン受容体アゴニストである実施例38の化合物 (3、10、30mg/kg, p. o.) が、MK-801によるsensory gating N40の異常を用量依存的に改善することが判った。

#### 実験例 6：急性毒性

6週齢のSD系雌性ラット3匹に実施例13の化合物100mg/kgを経口投与し、7日間観察したが、死亡例は見られなかった。

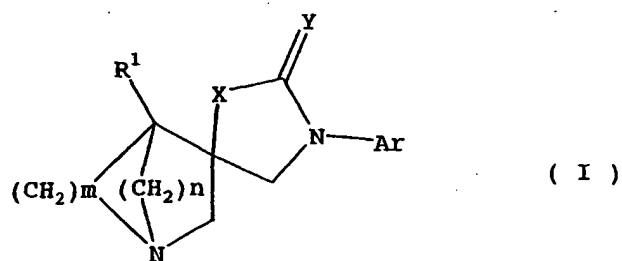
#### 発明の効果

一般式(I)の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は選択的かつ強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有効である。また、本発明化合物は経口吸収性、脳内移行性に優れ、中枢神経系医薬として良好な特性を有している。

本出願は日本で出願された特願2000-65545号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または $-\text{CH}_2-$ を示す。

Yは、酸素原子または硫黄原子を示す。

$\text{R}^1$ は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表されるスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2.  $\text{R}^1$ が、水素原子であり、

mが、2であり、かつ

Arが、置換基を有していてもよい単環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環残基、置換基を有していてもよいナフチル基、または1個以上の置換基を有するフェニル基である、

請求の範囲1記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

3. XおよびYが、共に酸素原子であり、

$\text{R}^1$ が、水素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルか

ら選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-ナフチル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] フラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有するフェニル基；

ハロゲン、炭素数1～4のアルキル、アシル、シアノおよび炭素数1～4のハロアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2-チエニル基；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよいベンゾ [b] チオフェン-2-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル；

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル；または

ハロゲンおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれる、同一または異なった1～3個の置換基を有していてもよい2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル

である請求の範囲1記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

4. XおよびYが、共に酸素原子であり、

mおよびnが、共に2であり、

Arが、チエニル、ナフチル、ベンゾ [b] チオフェニル；あるいは置換基としてハロゲン、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、シアノおよびアシルから選ばれる同一または異なる1～3個を有する、フェニル、チエニル、ナフチルまたはベンゾ [b] チオフェニルである、請求の範囲1または2記載の

スピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

5. (2) (R) - 3' - (2-ナフチル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(4) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(13) (R) - 3' - (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(18) (R) - 3' - (2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(21) (R) - 3' - (5-メチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(22) (R) - 3' - (5-エチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(38) (R) - 3' - (5-クロロ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(39) (R) - 3' - (5-ブromo-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(45) (R) - 3' - (5-アセチル-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(46) (R) - 3' - (5-シアノ-2-チエニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(61) (R) - 3' - (4-メチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(69) (R) - 3' - (3, 4-ジメチルフェニル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(77) (R) - 3' - (1, 3-ベンゾジオキサラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(79) (R) - 3' - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-

イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(132) (R) -3' - (5- (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(133) (R) -3' - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(135) (R) -3' - (ベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(137) (R) -3' - (2-メチルベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(139) (R) -3' - (2-クロロベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(140) (R) -3' - (2-プロモベンゾ [b] フラン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(141) (R) -3' - (2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(142) (R) -3' - (2-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(143) (R) -3' - (2-クロロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3, 5' -オキサゾリジン-2' -オン]、

(144) (R) -3' - (2-プロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) ス

スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(196) (R)-3'-(6-メトキシナフタレン-2-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(208) (R)-3'-(2-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、

(209) (R)-3'-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]、および

(210) (R)-3'-(3-エチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル) スピロ [1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]

からなる群より選ばれる、請求の範囲1記載のスピロ環式化合物、またはその医薬上許容しうる塩。

6. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬。

7. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物。

8. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する、 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬。

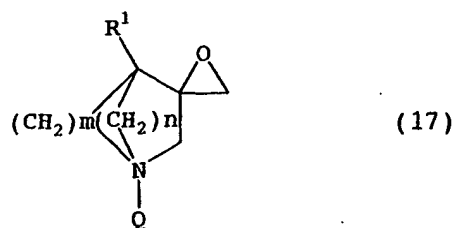
9. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する認知機能障害改善薬。

10. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する抗痴呆薬。

11. 請求の範囲1または2記載のスピロ環式化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含有する精神分裂病予防薬または治療薬。



## 12. 一般式 (17)



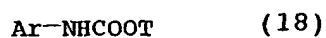
(式中、Qは、存在しないか、またはボラン (BH<sub>3</sub>) を示す。

mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

R<sup>1</sup>は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。)

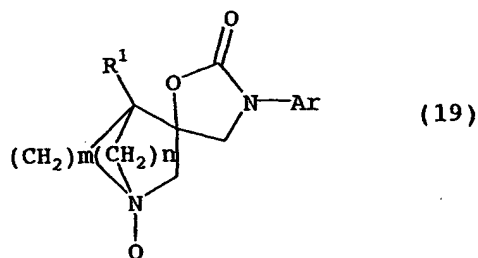
により表される化合物を、一般式 (18)



(式中、Tは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

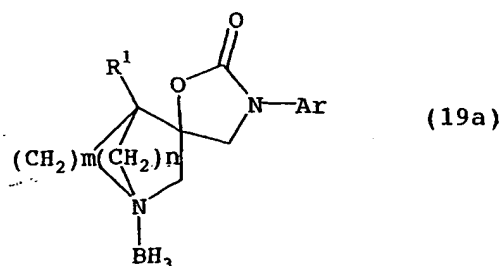
により表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (19)



(式中、n、m、Q、R<sup>1</sup>およびArは前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

## 13. 一般式 (19a)



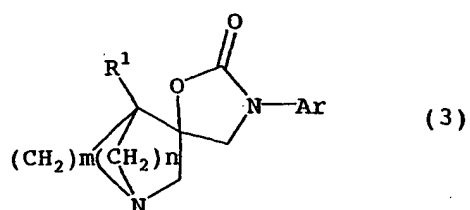
(式中、mは、2または3を示す。

nは、1または2を示す。

R<sup>1</sup>は、水素原子または炭素数1～4のアルキルを示す。

Arは、置換基を有していてもよい芳香族複素環残基、置換基を有していてもよい二環式炭化水素残基または1個以上の置換基を有するフェニル基を示す。)

により表される化合物を脱ボラン反応に付すことを特徴とする、一般式(3)



(式中、n、m、R<sup>1</sup>およびArは前記と同義である。)

により表される化合物の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01793

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/18, 498/20, 513/20, A61K31/439, 31/444, 31/4709, 31/4725, A61P43/00, 25/28, 25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/18, 498/20, 513/20, A61K31/439, 31/444, 31/4709, 31/4725, A61P43/00, 25/28, 25/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	MULLEN G. et al., "(-)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2.]octane . . . Nicotinic Acetylcholine Receptor", J. Med. Chem., November 2000, 43, pp.4045-4050	1-13
A	WO, 96/06098, A1 (Astra Aktiebolag), 29 February, 1996 (29.02.96) & EP, 777671, A1 & US, 5902814, A & JP, 10-504561, A	1-13
A	WO, 95/03303, A2 (Israel), 02 February, 1995 (02.02.95) & US, 5534520, A & EP, 711292, A1 & CA, 2167584, A	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 April, 2001 (25.04.01)

Date of mailing of the international search report  
15 May, 2001 (15.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office


Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/01793

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl <sup>7</sup> C07D471/18, 498/20, 513/20, A61K31/439, 31/444, 31/4709, 31/4725, A61P43/00, 25/28, 25/18		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl <sup>7</sup> C07D471/18, 498/20, 513/20, A61K31/439, 31/444, 31/4709, 31/4725, A61P43/00, 25/28, 25/18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	MULLEN G. et al., 「(-)-Spiro[1-azabicyclo[2.2.2.]octane . . . Nicotinic Acetylcholine Receptor」, J. Med. Chem., November 2000, 43, p. 4045-4050	1-13
A	WO, 96/06098, A1 (Astra Aktiebolag), 29. 2月. 1996 (29. 02. 96) & EP, 777671, A1 & US, 5902814, A & JP, 10-504561, A	1-13
A	WO, 95/03303, A2 (Israel), 2. 2月. 1995 (02. 02. 95) & US, 5534520, A & EP, 711292, A1 & CA, 2167584, A	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25. 04. 01	国際調査報告の発送日 15.05.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 悟  4C 9160 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	